OVER DE ENTEROGENE B-AVITAMINOSEN IN HET BIJZONDER OVER DE ENTEROGENE BERIBERI

DOOR

M. G. MULLER

Amsterdam

H. J. PARIS
AMSTERDAM

OVER DE ENTEROGENE B-AVITAMINOSEN IN HET BIJZONDER OVER DE ENTEROGENE BERIBERI

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/overdeenterogene0000mgmu

OVER DE ENTEROGENE B-AVITAMINOSEN IN HET BIJZONDER OVER DE ENTEROGENE BERIBERI

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE, AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr D. VAN EMBDEN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP VRIJDAG 18 OCTOBER 1929 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

MARINUS GERARD MULLER
GEBOREN TE UTRECHT

H. J. PARIS
AMSTERDAM — MCMXXIX

AAN MIJNE MOEDER
AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN VADER

Het voltooien van dit proefschrift geeft mij een welkome gelegenheid U, Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Lectoren der medische en philosophische faculteiten der Universiteit te Utrecht, mijn dank te betuigen voor het van U ontvangen onderwijs.

Hooggeleerde SNIJDERS, hooggeachte promotor, voor Uwe bereidwilligheid om als mijn promotor op te treden, alsmede voor Uw warme belangstelling, leiding en steun bij de bewerking van dit proefschrift ben ik U grooten dank verschuldigd.

Hooggeleerde SCHÜFFNER, voor het afstaan van Uwe ziektegeschiedenissen, alsmede Uw voorlichting blijf ik U zeer erkentelijk.

Ook U, Hooggeleerde JANSEN, zij hier mijn dank gebracht voor Uwe vele adviezen die gij mij vroeger uit Weltevreden en thans in Amsterdam deed toekomen.

Verder U, Hoogleeraren en assistenten van het Instituut voor Tropische Hygiëne, spreek ik mijne erkentelijkheid uit voor het genoten onderwijs.

Tenslotte mijn dank aan allen, die mij bij de bewerking van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest.

INHOUD

Blz.

INLEIDING 1

HOOFDSTUK I — DE BETEEKENIS VAN VITAMINE B EN RIJST VOOR DE AETIOLOGIE DER BERIBERI . . . 4

Over de stof „Vitamine B" 4
Over de rijst en beriberi-aetiologie 9
Over zuigelingen-beriberi 15
Bacterieele aetiologie der beriberi 21
Conclusies over de aetiologie der beriberi 23

HOOFDSTUK II — HET VERBAND TUSSCHEN VITAMINE B EN BACTERIËN OF GIST 25

a. Synthese van Vitamine B 25
b. De invloed van Vitamine B op den groei van bacterie- en gist-cultures, hun behoefte en het verbruik . . . 27
c. De beteekenis der onder *a* en *b* verkregen gegevens voor mensch en proefdier. 29

HOOFDSTUK III — OVER COPROPHAGIE EN REFECTIE BIJ PROEFDIEREN EN HUN WAARDE VOOR DEN MENSCH. 32

HOOFDSTUK IV — DE ROL VAN DARMSLIJMVLIES EN -FLORA BIJ INDISCHE SPRUW EN PERNICIEUSE ANAEMIE. . . . 37

Spruw 37
Pernicieuze anaemie 40

HOOFDSTUK V — BERIBERI EN PELLAGRA SAMENGAAND MET MAAGDARMSTOORNISSEN 42

Over beriberi en maagdarmziekten 42
Over pellagra en buiklijden 45

HOOFDSTUK VI — SCHÜFFNER'S GEVALLEN VAN „ENTEROGENE BERIBERI" 49

Blz.

HOOFDSTUK VII — DE INVLOED VAN DE MELKKUUR BIJ BERIBERI 55

a. Melk als bron van Vitaminen 55

b. Melk als geneesmiddel voor het geprikkelde darmslijmvlies 58

c. Melk als diureticum 59

d. Melk en bacterieflora van den darm 60

HOOFDSTUK VIII — CONCLUSIES OVER DE AETIOLOGIE EN THERAPIE DER ENTEROGENE BERIBERI RESP. PELLAGRA 62

LITERATUURLIJST 67

INLEIDING

Thans, nu men steeds meer en dieper studie der avitaminosen, inzonderheid der beriberi maakt, en een ingewikkeld stel eischen en voorwaarden in de laboratoria worden opgesteld, waaraan de voeding moet voldoen, is men toch nog niet in elk individueel geval overtuigd van ééne, alles verklarende, aetiologie. Dat de afwezigheid of een tekort van het antiberiberi-vitamine in het dieet, de alles beheerschende factor is, die het optreden der beriberi beheerscht, is voor de voeding van groote menschengroepen zooals soldaten, gevangenen en dergel. meer thans vrijwel algemeen aanvaard. Maar nog steeds zijn er bepaalde gevallen bij kleine groepen personen of proefdieren, waarbij men aan andere factoren denkt, die alléén, of naast het vitaminegebrek van het voedsel, het uitbreken der ziekte ten gevolge hebben. Ik wijs op de beteekenis die gehecht wordt aan bepaalde bacteriën in het darmkanaal (MATSAMURA c.s.), of aan toxinen in het zog bij de zoogenaamde zuigelingenberiberi (SUZUKI; NAESSENS).

Inderdaad wil het brengen van een voldoende hoeveelheid vitamines in het darmkanaal, nog niet zonder méér zeggen dat er door den darmwand ook een voldoende hoeveelheid zal geresorbeerd worden. Reeds in 1910 wees SCHAUMANN [1]) op de mogelijkheid, dat abnormale bacteriënmengsels in het maagdarmkanaal, de „Schutzkörper" zouden kunnen vernielen of binden, en zoo een „Partialhunger" veroorzaken; volgens zijn toenmalige opvatting samenhangend met fosforarmoede. In 1912 publiceerden SCHÜFFNER en KUENEN [2])

1) Archiv f. Sch. und Tropenh. 1910 Beiheft 8 blz. 356.
2) Archiv f. Schiffs- und Tropenhyg. 1912, Bnd 16, pag. 298 e.v.

een geval van wat eerstgenoemde later *enterogene beriberi* heeft genoemd. Bepaalde beriberi-lijders bleken nl. niet zonder meer te genezen op een dieet, dat toch voldoende B-vitamine bevatte, en dat de meerderheid wèl van hun ziekte bevrijdde.

Inschakeling echter van korte perioden, twee tot zeven dagen durend, waarin uitsluitend melk gegeven werd, gaf bij deze, betrekkelijk zeldzame gevallen, vaak merkwaardige verbetering. Temeer gingen zijne gedachten in de richting van het aannemen dat de bacterieflora in het darmkanaal een belangrijke rol speelde, omdat bij de beriberi-lijders met min of meer pellagra-achtige erythemen, door SCHÜFFNER en KEUNEN (2), en anderen, vaak stoornissen der darmvertering werden waargenomen: chronische diarrhoen en zelfs lienterien. Deze gevallen bleken niet door het gebruikelijke anti-beriberidieet gunstig te worden beïnvloed. Toediening van Europeeschen kost uit de dokterskeuken voor langen tijd, of korten tijd uitsluitend melkdieet, gaven merkwaardigerwijze wel den gewenschten omslag. De spijsvertering verbeterde, en het antiberiberi-dieet „sloeg aan":

De bestudeering van de verdere door SCHÜFFNER waargenomen gevallen van dien aard, waarvan hij de ziektegeschiedenissen ter mijner beschikking stelde, was voor mij aanleiding, ze aan de gegevens die de literatuur uit modernen tijd over B-avitaminosen verschaft, te toetsen; en te trachten op de basis van onze hedendaagsche kennis tot een verklaring te komen van de gunstige werking van het op die wijze toegepaste melkdieet.

Een korte beschouwing van de nieuwere literatuur over de spruw en pernicieuze anaemie kon in dit verband van nut blijken te zijn. Immers ook bij deze beide ziekten spelen veranderingen van den inhoud en den wand van 't maagdarmkanaal zeker een groote rol. En voor hun aetiologie wordt thans ook waarde gehecht aan de bekende vitamines, althans aan wat men vager als deficientie aanduidt (VEDDER). Ze zijn

dus, in zekeren zin, van dezelfde gezichtspunten uit te beschouwen als de zoogenaamde enterogene beriberi. Een beschouwing van het verband tusschen deze aandoeningen kan naar beide zijden van belang zijn.

Nauwer nog sluit zich de pellagra bij de beriberi aan. Ter Oostkust van Sumatra werden mengvormen waargenomen. Zooals later bij de desbetreffende beschouwingen kan blijken, is de aard van deze ziekte als avitaminose vrijwel zeker vastgesteld. De darmprocessen zijn daarbij van groot belang.

Om nu op de gevallen van enterogene beriberi, door SCHÜFFNER waargenomen, terug te komen. Al zijn ze betrekkelijk zeldzaam en al moge hare verklaring moeilijkheden opleveren, toch behoudt de door hem toegepaste eenvoudige melktherapie, die reeds in 1911 werkzaam bleek, haar waarde. En temeer leek mij een nadere beschouwing op de wijze zooals hierboven is opgesomd, de moeite waard, omdat daardoor des te meer de aandacht gevestigd wordt op de processen, die zich in het maagdarmkanaal afspelen; en die er in laatste instantie over beslissen welk deel der in het voedsel aanwezige vitamines ten slotte zal worden geresorbeerd, om in het „milieu interne" hun werking te ontvouwen. Zoo vormt dit een mij welkome gelegenheid om het verband te bespreken tusschen spijsverteringsprocessen en avitaminosis B.

HOOFDSTUK I

DE BETEEKENIS VAN VITAMINE B EN RIJST VOOR DE AETIOLOGIE DER BERIBERI

Sinds de waarnemingen van EYKMAN over de aetiologie der polyneuritis gallinarum in 1889—1896; en de onderzoekingen van VORDERMAN en GRIJNS, staat de rijst in 't centrum der belangstelling. De historie dezer eerste onderzoekingen is zóó vaak en goed beschreven, dat ik mij van een hernieuwde opsomming ontslagen mag achten, met verwijzing o.a. naar GRIJNS, Beiträge zur Geschichte der Erkennung der Beri-Beri als Avitaminose (Fortschritte der Naturwiss. Forschung Neue Folge Heft 1) (1927).

Uit het laatste decennium treden op den voorgrond de onderzoekingen van MC CARRISON in Britsch-Indië, gepubliceerd in „Indian Jl. of Medical Research" (Calcutta). Voor ons Hollanders die in de tropen werken, is het een voorrecht om het werk in het Geneeskundig Laboratorium te Weltevreden door JANSEN, in samenwerking met DONATH en anderen verricht, te kunnen volgen in de „Mededeelingen v. d. Dienst d. Volksgezondheid" (sinds 1918). Die arbeid, zoowel theoretisch als practisch van uitnemend belang, werd in 1926 bekroond door de isoleering van het zuivere anti-beriberi-vitamine (B_1 of F), uit rijstzemelen (dedek aloes) bereid.

Van klinische zijde heeft DE LANGEN in een monografie „De Beri-Beri" (1927) het vraagstuk dezer ziekte breedvoerig behandeld.

OVER DE STOF „VITAMINE B"

Het vitamine B, oorspronkelijk als één geheel beschouwd, wordt thans in ten minste twee aparte stoffen onderscheiden. „Water-soluble growth-promoting factor" (Mc Collum) en „anti-neuritic vitamine" (Funk) werden in de Engelsche en Amerikaansche laboratoria (die, wat het systematisch vitamineonderzoek betreft, geruimen tijd aan de spits stonden,) vaak toegediend in den vorm van biergist. Op den duur vermoedde men steeds sterker dat die factor tweeledig was, van „dual" of „composite nature". Hoe de scheidingslijn lag bleef lang onzeker. Jarenlang proefnemingen voerden tot de geschikte basisdieeten, die aan alle eischen van voeding voldeden. Voor de gezondheid moet voldaan zijn aan den eisch van voldoende aminozuren, het complex bouwsteenen der eiwitten; verder een mengsel dat alle voedingszouten in geschikte verhouding bevat (b.v. zoutmengsel No. 185 van Mc Collum), aanvulling met koolhydraten en vetten tot voldoende calorieënwaarde; en ten slotte de drie oudst bekende vitamines A, B en C. Met toenemend inzicht leerde men vroegere fouten elimineeren, wat herhaling van eerder gedane proeven onder verbeterde omstandigheden noodig maakte. Vroegere conclusie's dienden herzien: men kwam daarbij ook in de noodzakelijkheid, meerdere vitamines te moeten aannemen.

Proeven met B-vitamine op jonge pas-gespeende ratten, bleken met die op groeiende of aan beriberi lijdende vogels (hoenders, duiven enz.) niet volledig vergelijkbaar. Reeds in 1919 hield Mitchell beschouwingen over de aangevochten eenheid van het vitamine B; in 1922 betoogden Eykman (3) [1]) c.s. dat groei- en antineuritisch-vitamine niet hetzelfde konden zijn. Een duidelijk bewijs voor de scheiding in twee componenten van het vitamine B leverden als eersten, Smith en Hendrick in Februari 1926. Droge gist die 6 uren op 121° C.

1) De nummering (3) slaat op de volgorde der onder dien auteursnaam vermelde literatuur aan 't einde van dit proefschrift.

in de autoclaaf verhit was, bevatte nog den groeibevorderenden factor; de jonge ratten echter bleven door deze autoclaafgist niet meer beschermd tegen het uitbreken van beriberi. GOLDBERGER (10), die jarenlang naar de oorzaak van de pellagra zocht, nam deze methode over. Hij vond dat de meer thermostabiele stof in gist de pellagra genas, of voorkwam, bij het proefdier den prairiehond (Cynomys Ludovicianus). Deze „black tongue disease" zooals CHITTERDEN en UNDERHILL die ziekte bij den hond noemden, achtte hij geheel analoog aan de pellagra van den mensch, mede op grond van zijn onderzoek naar het gehalte aan den dieetfactor P.P. (= Pellagra Preventing) van verscheidene voedingsmiddelen.

Deze scheiding van vitamine B in B_1 en B_2 is een essentieele; het eerste voorkomt of geneest de beriberi van mensch en dier, het tweede is werkzaam op dergelijke wijze bij pellagra. Een overmaat van één der twee kan de functie van het andere vitamine niet vervangen. De normale groei van een jonge rat op een dieet dat geen factor B bevat, doch overigens aan alle eischen der voedingsleer voldoet, is pas te bereiken door toevoeging van beide, B_1 èn B_2, in voldoende mate. Volgens den raad van VAN LEERSUM zullen wij in het vervolg van dit proefschrift ze noemen: F (B) het antiberiberi-vitamine (in Engeland B_1, in Amerika F genoemd); en G (B) de vroegere P.P. van GOLDBERGER (3) het anti-pellagra-vitamine (aangeduid in Amerika als G, in Engeland als B_2).

Beide vitamines zijn goed oplosbaar in aangezuurd („acidulated") water, de F (B) is goed, de G (B) weinig oplosbaar in 85 % alcohol. Vollers aarde (LLOYDD's reagent), een fijne kleisoort die veel aluminiumsilicaat bevat, adsorbeert het F (B) geheel uit een oplossing, doch het G (B) blijft in het filtraat (grootendeels) achter. Deze methode ter concentreering door ATHELTON SEYDELL in 1922 veel verbeterd, volgde JANSEN (5) bij de zuivering van extracten uit rijstzemelen. Tabletten of poeder eruit bereid, „activated solid"

of actamine, zijn houdbare voor de therapie zeer geschikte F (B)-rijke preparaten. De onschadelijke fijne klei wordt in het darmkanaal niet geresorbeerd, doch geeft het vitamine gemakkelijk af. In vitro doet ze dit o.a. aan barytwater. F (B) en G (B) zijn beide te dialiseeren, hun molecule is dus kleiner dan die van eiwitten. Het anti-beriberi-vitamine heeft volgens JANSEN en DONATH (Mededeel. D. V. G. 1927, blz. 200 en volg.) de samenstelling $C_6 H_{10} ON_2$; naar zijn chemische eigenschappen vermoeden zij een imidazol- òf een pyrimidinering in het molecule. Tegen hooge temperaturen gedraagt G (B) zich meer stabiel; een autoclaafwerking op 121° C. (15 lbs druk) gedurende zes uren wordt voor de vernietiging van F (B) voldoende geacht, en spaart nog het vitamine G (B).

Dat de scheiding van B samenvalt met de vitamines die beriberi en resp. pellagra genezen, werd onafhankelijk van SMITH en HENDRICK, doch in 1927 dus een jaar later, bewezen door CHICK en ROSCOE. Zij konden deze ziekten elk afzonderlijk bij ratten opwekken, en genezen met extracten die maar voor één van beide avitaminosen werkzaam waren. De wisselende verhouding F (B)—G (B) in gist, door GOLDBERGER (5 en 6) aangetoond, draagt mede bij tot steun van deze meening.

In den regel wordt met dierproeven de waarden der in een voedselmengsel aanwezige vitamines gemeten. De duif reageert snel en met typische symptomen op F (B)-tekort; nog sneller het nonnetje, de *munia maja* (Maleisch: bondol). GOLDBERGER (9) en WHEELER experimenteerden voor het pellagra-onderzoek, op den prairiehond. De jonge groeiende rat vertoont zoowel voor F (B)- als voor G (B)-tekort duidelijke symptomen. Onthoudt men vogels het G (B), dan ontstaat een weinig karakteristiek ziektebeeld, welks symptomen moeilijk te meten zijn naar tijd of gewicht, zooals bij de avitaminosen zoozeer nuttig kan zijn voor de bepaling van vitamine-gehalte der voedingsmiddelen. De voor ons belang-

rijkste herkauwer de koe, gedraagt zich geheel apart. In verband met de melk zal hierop straks nader worden ingegaan.

WILLIAMS en WATERMAN (1928) vermoeden de aanwezigheid van verdere voor den groei van belang zijnde factoren in de gist. Het F (B) bereiden ze door gistextract na dialiseeren door een collodionmembraan, met kleine porties vollers aarde te mengen. De opeenvolgende producten, apart opgevangen, dienen voor proeven op duiven gesupplementeerd te worden met G (B). Droge gist wordt nauwkeurig in dunne lagen uitgespreid, en aan autoclaafwerking blootgesteld; dit levert de bron voor G (B). Al naar ze de eerste, tweede .... enz. met vollers aarde bereide portie van F (B) aan de G (B) toevoegden, verkregen ze wisselende resultaten. De latere porties bleken de F (B) zuiverder te bevatten. Soms vertoonden de duiven ofschoon F (B) en G (B), op bovenbeschreven wijze bereid, voldoende in het dieet was gemengd, subnormalen groei en eetlust, ruw vederdek en laksheid. Vermeerdering van deze vitamines in het voedsel gaf in die gevallen géén genezing. Pas de toediening van onveranderde droge gist, of natuurlijke voedingsmiddelen zooals volle tarwe, bracht die proefdieren tot volle gezondheid. Ook uit hun latere onderzoekingen in 1929, over den invloed der pH van de gist op het resultaat van de autoclaveering blijkt hoe moeilijk op deze wijze zuivere scheiding bereikt wordt. Zij vermoeden dat in gist en ook in volle tarwe een derde, thermostabiele stof, die o.a. groeibevorderend werkt, aanwezig is.

Ook MC CARRISON (3) toonde door voederingsproeven op ratten aan, dat de tarwe beter groei geeft als aanvulling van een goed basisdieet, dan drie andere graansoorten van Britsch-Indië o.a. rijst, of wel het basisdieet aangevuld met A + B + D in geconcentreerden vorm (levertraan en gist of marmite). Voor de rat is de aanwezigheid van vitamine C in 't voedsel overbodig. De stijging in gewicht was bovendien niet zoozeer parallel aan de hoeveelheid opgenomen voedsel, tenminste

binnen bepaalde grenzen genomen, dan wel evenredig met de toegediende hoeveelheid vitamine B. De met tarwe bereikte groei bleef weer achter bij die der ratten, groot gebracht met een mengsel van natuurlijke voedingsmiddelen, nl. „sprouted gram", (soort ontkiemde sojaboon, dus zooals de tao-geh der Chineezen) chappaties (brood uit halfgeslepen tarwe), groenten melk en boter, en twee maal per maand vleesch. Dit ideaal dieet der Sikhs in het Noorden van Britsch-Indië is reeds van 1921 af door Mc CARRISON (1 en 4) geroemd en aangeprezen. De flinke lichaamsbouw, de goede gezondheid, het geestelijk energieke leven der leden van dien volksstam, die haast nooit lijden aan appendicitis, maagzweer, chronische colitis en derg. buikziekten, wordt door hem voornamelijk aan het gebruik van dat dieet toegeschreven. Op grond van de boven beschreven proeven meent hij, dat de natuurlijke voedingsmiddelen toch méér vitamines voor den groei bevatten dan de reeds ontdekten.

Overzien we de literatuur, dan staat vast, dat we allereerst het F (B) en G (B) moeten onderscheiden, waarvan het eerste, het anti-neuritische, ons door JANSEN (5) en DONATH zuiver bereid is; waarschijnlijke samenstelling $C_6H_{10}ON_2$. Vermoedelijk is er ook een B_3-stof o.a. in gist, en misschien moeten we later nog verdere in water oplosbare groei-vitamines aannemen. Voor de aetiologie der *beriberi* echter is het *F (B) van overwegend belang.*

OVER DE RIJST EN BERIBERI-AETIOLOGIE

Nog enkele opmerkingen over de beteekenis van rijst in de aetiologie van beriberi dienen gemaakt, met het oog op de latere bespreking der ziektegevallen van SCHÜFFNER. Men was omstreeks 1912 gewend, het gehalte der rijst te keuren door P_2O_5-bepaling, een indicatorreactie die echter niet kon voeren tot een standaardisatie der rijst wat beriberi-werend vermogen aangaat. Wel gaat verlies van de aleuronlaag parallel met

verlies aan P_2O_5; bij dezelfde rijstsoort is de graad van bewerking er mede te controleeren. Den invloed der bereiding beschreven SCHÜFFNER en KUENEN in den breede in Beiheft 7, Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., 1912 (Band 16). Wasschen gedurende 1 mnt, of sterker wasschen (3 mnt) deed cargorijst achteruit gaan in P_2O_5-gehalte van 0.91 tot 0.90 en 0.87 %. De sterk geslepen Siamrijst Ia bevatte 0.31 %, en ging onder die bewerkingen terug tot 0.26 resp. 0.23 % (blz. 590). Hoe verder de rijst geslepen is, des te sterker lijdt ze onder deze bewerkingen. Het koken, dan wel koken en een maal afgieten van het water, deed dezelfde cargorijst aan P_2O_5-gehalte verliezen van 0.91 % tot 0.87 resp. 0.82 %. De Siamrijst: van 0.31 tot 0.23 resp. 0.20%. De verloren gegane stof werd in hoofdzaak in het kookwater terug gevonden. De Javanen en Chineezen drinken dit vaak. In 't ziekenhuis (Tandjong Morawa) werd het gebruikt om de groenten erin te koken. De Javaan wascht de rijst slechts kort; de Chinees veel langeren tijd. Het is dus van 't grootste belang voor de keuring van rijst, om ze te onderzoeken in den toestand zooals ze ter tafel komt, dus nadat ze alle bereiding ondergaan heeft. „Denselben Reis kaufen, heiszt nicht denselben Reis genieszen" (blz. 594).

Het gebruik van „cured rice" (= „parboiled") door de Tamils, een op de Coromandelkust van Voor-Indië verspreid wonende volksstam, scheen alle beriberi te weren. Ze laten gaba, d.i. rijst in den bolster, één of twee dagen in water weeken, bovendrijvend vuil en enkele losse bolsters worden verwijderd. Daarna wordt ze 15 à 20 mnt in kokend water behandeld; nog pas halfgaar (parboiled) wordt het kookproces beeindigd, en de rijst in de zon gedroogd. Wordt ze later gestampt, dan gaat het gehalte P_2O_5 weinig achteruit. De aan de zetmeelrijke korrel verkleefd geworden deklagen verhinderen veel verlies van de aleuronlaag; de bolster laat gemakkelijker los dan van gewone gaba. Door de aanbeveling van BRADDON, die

meende dat deze rijst met hoog P_2O_5-gehalte steeds beriberi-werend zou zijn, achtten SCHÜFFNER en KUENEN een proef met deze verstrekking, voorloopig alléén in het ziekenhuis te Tandjong Morawa, gerechtvaardigd. Machinaal gepeld, en in 't groot aan het proces van „parboiling" onderworpen, bleek hun echter dat het eindproduct een mengsel van korrels, in uiteenloopenden staat van slijping verkeerend, bevat. „Sie bedarf daher auch eine genaue Kontrolle", (blz. 600) is hun eindconclusie over de waarde van deze soort rijst.

De schadelijke invloed van opschuren der halfgeslepen rijst die juist voldoende vitamine B bevat, werd in bovenstaande publicatie toegeschreven aan bederf, aantasten door schimmels en insecten, eerder loslaten bij de bereiding, van het zilvervlies dat geen ononderbroken laag meer vormt, en de beschutting van de deklagen moet missen.

Een zuiverder keur dan P_2O_5-bepaling kon uitoefenen, vormt de dierproef. OTTOW en later JANSEN (1) onderzochten dit breedvoerig met duiven en bondols. De curatieve proeven met rijstvogeltjes (glatiks) o.a. door KUENEN (1) gebruikt, zijn te zeer onderhevig aan stoornissen en groote variaties der individueele reactiesnelheid, om duidelijke aanwijzingen te geven.

JANSEN (2) bepaalde volgens de prophylactische methode, dat vergeslepen rijstmonsters evenveel vitamine F (B) verloren bij 2 × 24 uur wasschen, als na koken volgens de bij de Javanen gebruikelijke Koekoesan-methode. Hij bereidde mengsels, om te bepalen hoeveel waarde elk voedingsmiddel had om bij voedering aan bondols (Munia maja) de armoede aan F (B) der zoo bereide geslepen rijst te compenseeren. Bij uitsluitende voeding[1]) met mengsels bevattende de rauwe, 2 × 24 uur gewasschen geslepen rijst („witte rijst") diende zilvervliesrijst méér dan 50 % der totale hoeveelheid, bere-

1) Aangevuld met 2 % zoutmengsel (OSBORNE en MENDEL) en $^1/_4$ % levertraan.

kend op droge stof, te vormen. Volle mais tot 50 %, katjang idjoe ± 30% van het voedsel, verder uit „witte rijst" bestaande, vormden grenswaarden waarbij de Munia maja gezond bleef in den behoorlijk lang genomen proefduur (1923). Hierdoor bevestigde het meer nauwkeurige werk in het laboratorium de ervaring in de practijk, dat 500 gr. geslepen rijst, en a fortiori grootere hoeveelheden per dag per persoon genuttigd groot gevaar opleveren voor het optreden van beriberi. Bij massaregeling der voeding zal de enkeling zelve de verhouding bijspijzen vaststellen; daar een dagelijksch gebruik van bijv. 200 gr. katjang idjoe snel gaat tegenstaan, moet een dergelijk rantsoen in de practijk een voorkomen van beriberi doen falen.

GEBRUIK VAN RIJST IN HET DAGRANTSOEN

Uit de statistieken der Senembah-Maatschappij bewezen SCHÜFFNER en KUENEN (2) hoe de hooge koeliesterfte aan beriberi bestreden kan worden door verstrekking van zilvervliesrijst; de cijfers van 1897—1910 spreken overduidelijk.

In den oorlogstijd, speciaal in de jaren 1916—1918 ondervond de rijsttoevoer voor Deli groote moeilijkheden. In plaats van de gebruikelijke Rangoon-rijst (die met een P_2O_5-gehalte van ± 0.46% der watervrije rijst toch reeds dicht bij de gevaarlijke grens lag), moest men noodgedwongen genoegen nemen met sterk geslepen partijen Siam-rijst (P_2O_5-gehalte 0.28 %). Op sommige ondernemingen, vooral daar waar de kans op bijvoeding zeer klein was, zag men toen ware beriberi-epidemiën optreden, en overal stak deze ziekte het hoofd weer op; niet alleen onder de Chineezen, maar zelfs ook onder de Javanen.

In 1918 kwam zeer eigenaardig een omslag ten goede daardoor, dat er nu werkelijk rijst*schaarschte* kwam. De verstrekte hoeveelheid rijst werd van 700—800 gr. per hoofd verlaagd tot ten hoogste 500 gram; door eigen aanplanting werd de

rest van het rantsoen dat de koelie nu noodgedwongen eten moest, aangevuld met oebi, ketella, katjang en dergelijke gewassen. Er trad toen een groote verbetering in en de beriberi verdween spoedig bijna geheel (SCHÜFFNER(3.)

Eenzelfde proef op groote schaal, om door combinatie van geslepen rijst met geschikte bijspijzen (nl. rijk aan vitam. B) de beriberi te beheerschen, werd genomen met het leger in Ned. Oost-Indië. Nadat jarenlang (1913—1918) de zilvervliesrijst verplicht was geweest, meende men wegens stijgende ontevredenheid der inheemsche soldaten, deze te kunnen vervangen door geslepen rijst, aangevuld door bepaalde bijspijzen. Op grond van hun ervaringen en inzichten, waarschuwden EYKMAN (2), en SCHÜFFNER (3) er ten sterkste tegen. De rapporten over het aantal gevallen van beriberi werden verontrustend. Immers behalve deze gevallen van ziekte en sterfte, moest men wel vreezen dat de overige manschappen zóó dicht bij den drempel van een tekort aan het beriberi-werend vitamine stonden, dat bij eventueele marschen of expedities een ernstig tekort aan weerkracht zou voor den dag komen. Overzien we deze periode, aan de hand van de gegevens door LICHTENSTEIN openbaar gemaakt, dan blijkt duidelijk het falen der proef. Ondershandsch sinds Juli 1922, en op voorschrift sinds November van dat jaar, werd het gebruik van zilvervliesrijst met een P_2O_5-gehalte van 0.38 à 0.40 % (watervrij) weer ingevoerd. De afname der beriberi zette gelijktijdig in, en ging voort in 1923.

BIJLMER beschrijft, hoe onder abnormale verhoudingen zooals die der expeditie op Nieuw-Guinea, slechts de uiterste zorg voor den vitamine-toevoer het ontstaan van ziekten zooals beriberi en scheurbuik, kan verhoeden. In de toekomst zal men m.i. onder die speciale omstandigheden zijn toevlucht kunnen nemen tot geconcentreerde vitaminehoudende preparaten. Voor zoover de beriberi aangaat, kan het voedsel gemengd worden met actamine in poedervorm, zooals te Wel-

tevreden bereid wordt. Tabletten ervan, gistpreparaten zooals marmite, hebben dezelfde waarde. Echter is deze handelwijze onder normale omstandigheden niet juist. De extra kosten, het gevaar dat op den duur door zorgelooze personen de praeparaten niet meer genuttigd worden, wanneer men dit aan henzelf moet overlaten, pleiten er mijns inziens te sterk tegen.

Een dergelijk voedingsexperiment in 't groot kunnen we vervolgen in de verslagen over het beleg van Kut-el-Amara in Mesopotamie, dat duurde van 4 Dec. 1915 tot 29 April 1916, en waarbij Britsche en Br.Indische (Sepoys) troepen ingesloten waren. HEHIR's beschrijving van rantsoenen enz. doen ons duidelijk zien, hoe beriberi en scheurbuik in hun optreden verklaard konden worden door B- en C-tekort in de voeding, wisselend al naar toenemende schaarschte, landaard, rantsoeneering (geslachte cavaleriepaarden!) en seizoen (kruidengroei na regenval). De groote waarde van versche groenten en bepaalde vruchten voor de voeding der troepen leidde tot de oprichting van het Madras Gardeners Corps.

Trouwens op alle terreinen waar de groote wereldoorlog werd gestreden, bij expedities, gevangenen- of vluchtelingenkampen, werden wissels getrokken op de juiste kennis onzer voedingsleer. Het werk, eerst door COOPER, later door CHICK en HUME verricht, is voortgekomen uit den eisch om avitaminosen ook onder die omstandigheden te kunnen bestrijden. Het ontbreken van natuurlijke voedingsmiddelen deed beriberi optreden bij troepen, gevoed met wittebrood en geconserveerde eetwaren. De productie van marmite voor het Engelsche leger in het Oosten nam een groote vlucht. De stoot alzoo gegeven tot de studie der voeding, voerde later tot groote opleving van het nieuwe hoofdstuk ervan, de leer der vitamines. Men onderzoekt thans den invloed van hun schaarschte in veler dagelijks menu, voor allerlei ziekten en zwaktetoestanden. De waarde van het dieet voor de aetiologie der pella-

gra, voerde door een reeks proefnemingen voornamelijk door GOLDBERGER en zijn medewerkers verricht, tot de ontdekking van het anti-pellagra-vitamine G (B).

OVER ZUIGELINGEN-BERIBERI

Wil men de beriberi als avitaminosis beschouwen, zoo zal ik in dit verband niet mogen nalaten, over de aetiologie van de zuigelingen-beriberi een en ander in 't midden te brengen; bovendien moeten de moeilijkheden die de afgrenzing van dit ziektebeeld oplevert, besproken worden.

Op het vierde congres der *Far Eastern Association for Tropical Medicine* (F.E.A.T.M.) te Batavia in 1921 gehouden, beschreven DEL ROSARIO en LOPEZ het optreden dezer ziekte op de Philippijnen. De sterfte die onder borstkinderen grooter was dan onder fleschkinderen, had tot bestudeering der ziekte geleid. Op grond van beriberi der moeders, van voedingsproeven met menschelijk zog gegeven aan jonge honden (ANDREWS), stelde men vast dat de ziekte-aetiologie berustte op avitaminosis B. Een inzicht, reeds vroeger in Japan verdedigd o.a. door HIROTA [1]). De ingestelde therapie, de sinds 1912 bij wet geregelde gratis verstrekking van alcoholisch rijstzemelen-extract tiki-tiki, aan moeder en kind had het gewenschte effect op de anders vaak doodelijke ziekte. Statistisch blijkt het optreden der ziekte parallel te loopen met het aantal beriberi-lijders onder de volwassenen op de Philippijnen.

Eenzelfde resultaat doch op kleiner schaal, bereikte BRAY op het eiland Nauru, in Oceanie gelegen. 's Lands gebruik om sap af te tappen uit palmtoppen (ik zag dit vaak op Java in de omgeving van Keboemen) en dit te doen gisten, werd door hem tebaat genomen om de verkregen gist, in emulsie met levertraan, aan moeder en kind toe te dienen (z.g. toddy). Ik meen echter, op grond van de veranderde samenstelling

1) Zie bij SCHAUMANN, blz. 347.

(o.a. vetarmoede) van het zog, dat de daar heerschende ziekte met een armoede aan vitamine A gemengd was. In den regel is het zog van beriberi-moeders normaal van chemische samenstelling. Zijn toedienen o.a. van levertraan of melkpreparaten (lactogeen) aan de moeders diende om dat A-tekort in het dieet aan te vullen.

T. SUZUKI, en later ook NAESSENS, werpen een andere vraag op: is het zog dat zuigelingen-beriberi veroorzaakt, behalve te arm aan vitamine B, ook toxisch? Zij achten de aanwezigheid van toxinen in zulk zog niet uit te sluiten. Dit rechtvaardigt een practischen maatregel: dat het kind van de moederborst af moet; tenminste totdat de beriberi der moeder genezen is! SUZUKI onderzocht de moedermelk, die zuigelingen-beriberi had veroorzaakt. Proeven op ratten toonden niet aan, dat er een groot tekort van vitamine-B bestond. Die ziekte kon dus niet een zuivere avitaminosis zijn; een meening die, zij 't wat vager, ook SHIMAZONO is toegedaan.

NAESSENS beschrijft in „Geneeskundige Bladen", 1929, 27e Reeks No. III een 180 gevallen der zuigelingenberiberi uit zijn practijk te Soerabaya. Hij verklaart dat „de toxische factor .... is .... een zeer voorname reden" (blz. 8). De giftigheid van zog, dat deze ziekte verwekt, leidt hij af uit het spuwen van het kind na het drinken; na suikerwater- of theetoediening spuwt hetzelfde kind niet. De moeders hebben meestal vage, soms duidelijke beriberi-klachten; met een eigenaardigen term noemt NAESSENS de lichte verschijnselen bij de moeder: praeberiberi. Dezelfde discongruentie van verschijnselen kende reeds HIROTA: een aan beriberi stervende zuigeling van een moeder die slechts lichte symptomen der ziekte heeft.

In 't licht der nieuwere onderzoekingen, vooral die aangaande het verband aan behoefte van het vitamine-B en stofwisseling, meen ik dat de toxinentheorie veel minder waarschijnlijk is dan het aannemen van een avitaminosis als eenigste aetiologie der zuigelingen-beriberi.

Immers de quantiteit vitamine B, benoodigd voor behoud der volle gezondheid, loopt parallel aan de voedselopname; mits het energieverbruik door lichaamsbeweging, warmteuitstraling (lichaamsoppervlak!) en groeisnelheid overigens gelijk blijft. In 1925 toonde HARTWELL aan, dat verhooging van de hoeveelheid eiwit, met vermeerdering van vitame B (uit gist) gepaard moet gaan; uit haar proeven met zoogende ratten bleek, dat de behoefte der dieren in dien tijd aan vitamine B in 't voedsel, ongeveer 4 × méér dan normaal te stellen was. Een dergelijk verband met de hoeveelheid eiwitten in 't voedsel meenen READER en DRUMMOND ook te mogen aannemen (1926). Eenigszins andere resultaten, nl. een behoefte aan vitamine B parallel aan de caloriënwaarde van het dieet, werd in 1927 gevonden door PLIMMER (R.H.A.), ROSEDALE en RAYMOND, die met verscheidene proefdieren nl. ratten, duiven, kuikens en eenden werkten. Voor ons van belang, is de onverklaarbaar hoog lijkende hoeveelheid vitamine B die een zoogende rat noodig heeft om èn zichzelve, èn haar nest jongen, gezond te doen blijven. De oplossing van deze moeilijkheid brachten SURE en STUART. Hun ratten kregen normaal dieet; van het jongenwerpen af onthielden zij hen het vitamine B; en zochten, zoodra er ziekteverschijnselen optraden bij de moeder (gewichtsverlies) of jongen (groeistoornis, verlamming, „screaming fits"), door gistextract hen met een minimum-hoeveelheid van dat vitamine te genezen. Eerst gaven zij het gistextract aan de moeder: die reageerde goed, terwijl de jongen nog eenige dagen verergerden. Ongeveer 3 à 5 × méér gist redde, ook op den langen duur, de jongen, en hield hen gezond. Om nu den invloed van den overgang bloed-zog in de mamma te omgaan, reikten ze later het gistextract met dunne druppelpipetjes direct aan de, soms nog blinde, jongen in den neus. Uit 50 proeven bleek, dat de overgang van het vitamine B uit het bloed naar het zog, niet door de gewone wetten van diffusie te verklaren is. De hoe-

veelheid gist die voor de zoogende rat-alléén voldoende is, vermeerderd met de direct aan de jongen gereikte quantiteit, vormt slechts 40 % van het totaal, dat alléén aan de moeder toegediend, haar èn de (zes) door haar gezoogde jongen in goede gezondheid doet leven. Een dergelijk „verlies" van 60 % doet duidelijk aan 't licht komen, dat de overgang van het B-vitamine uit het bloed naar het zog aan aparte biologische, en geen physische, wetten onderworpen is bij deze minima van den toevoer. Bovendien kan de moeder indien ze aan de grens van uitputting aan het B-vitamine staat, bij ruimen toevoer ervan, gedurende de eerste dagen deze stof geheel achterhouden, en niets ervan met het zog afscheiden (depôt-aanvulling).

Deze sprekende resultaten toepassende op de geneeskundige practijk, geven aanleiding tot eenige richtlijnen. Een spenen van het kind is onnoodig, mits men èn de moeder èn den zuigeling veel vitamine-B geeft. Na genezing beider beriberi, dient het dieet van de moeder ongeveer drie tot vijf maal de minimum-behoefte aan die stof, berekend voor een normalen volwassene, te bevatten.

Het stellen der diagnose, op grond van de verschijnselen bij den zuigeling, levert in *vergevorderde* stadia der ziekte weinig moeilijkheden. De aphonie, soms areflexie, oedemen, aanvallen van cyanose zijn typische symptomen. Het is echter gewenscht *vroeger* tot herkenning der beriberi te kunnen komen. In tegenstelling met de incubatie der infectieziekten, kan bij herkennen der prodromaalverschijnselen eener avitaminose, door de ingestelde therapie het uitbreken der ziekte veelal worden voorkomen. De onrust en het braken van den zuigeling vormen geen basis voor een vaste diagnose. Men moet het onderzoek ook uitstrekken tot de moeder, al zal die vaak nog geen duidelijke beriberi doen zien. Dan kan het dieet ons inlichten over de mogelijkheid van een B-tekort in het zog. Laat dit alles in den steek door de geringe ontwik-

keling van vele inheemsche tropenbewoners, dan doet men goed om bij twijfel, de vitamine-therapie in te stellen. Verdwijnen de vage symptomen, dan is *ex juvantibus* een steun verkregen voor onze, tevoren vrij onzekere, diagnose. De ervaring moet ons den weg wijzen bij met pneumonie of ondervoeding, enz. gecompliceerde beriberigevallen.

Wijzen zoo de onderzoekingen van HARTWELL en SURE op het belang van de aetiologie als avitaminosis, zoo blijkt de toxinentheorie evenmin erg plausibel, daar de ziekte in den regel voor de vierde en zelden nà de zesde levensmaand (DE LANGEN, Leerboek 2e dr. blz. 527) optreedt; volgens NAESSENS tusschen 2½ en 4 mnd.; volgens BRAY in de 9e tot 16e week. Het is niet duidelijk, waarom eventueele toxinen in het zog van de moeder in hun optreden aan dien tijd zouden gebonden zijn. Beschouwen we deze gegevens in 't licht der avitaminosis B, dan dient achtereenvolgens bij de moeder en bij den zuigeling, de behoefte aan die stof nader beschouwd te worden.

Bij de moeder is er in de beginperiode der lactatie eene snel toenemende zogproductie; het is zonder méér duidelijk, dat stijgende stofwisseling ev. met stijgende voedselopname gepaard gaande, een tekort aan vitamine B in haar gewoon dieet verergert. EYKMAN kon beriberi der hoenders opwekken mits hij ze „stopte". Een ruime verstrekking van geslepen rijst voert in voedselgemeenschappen tot vermeerdering der beriberi; een vermindering in het rantsoen werkt gunstig.

Hierbij speelt bovendien een rol, dat een kleinere rijsthoeveelheid met geschikte bijspijzen kan aangevuld worden, waardoor het totale B-gehalte van de voeding vermeerdert.

Vatten we nu in 't oog de factoren, die van de zijde van den zuigeling mede kunnen voeren tot het ontstaan der beriberi. Het is redelijk te veronderstellen, dat meestal de neonatus bij de geboorte een zeker depôt aan vitamine-B meekrijgt. Dit zal bij B-tekort in het dieet der moeder na zekeren tijd

uitgeput raken. Bij volwassenen duurt deze periode ± 50 dagen. Een zeer korten duur nl. veertien dagen, nam NAESSENS in zijn practijk slechts éénmaal waar. In het eerste kwartaal is de groei*snelheid* zeer groot; om daarna geregeld af te nemen. Bovendien: in de eerste levensmaanden stijgt de hoeveelheid opgenomen zog sneller dan in het latere leven, daarmede parallel moet de behoefte aan vitamine-B in het voedsel toenemen.

Deze factoren bij moeder en kind kunnen in overeenstemming gebracht worden met de klinische ervaring, dat het optreden van zuigelingen-beriberi aan een bepaalde periode gebonden is. Zou de oorzaak ev. gezocht worden in toxinen, dan zou wèl een aangeboren immuniteit het optreden na ± 9 weken kunnen verklaren; deze theorie laat echter in den steek wanneer ze het verdwijnen van ziektegevallen na de 5e—6e maand moet ophelderen.

Mijn eigen ervaring te Djocja, ofschoon gering, wijst ook op de juistheid der bovenverdedigde aetiologie, op grond der successen door toediening van de preparaten rijk aan vitamine-B verkregen. Wel zag ik in den regel méér ziekten die toegeschreven mogen worden aan vitamine-A-tekort, zelden bij borstkinderen doch vaak bij ouderen. Aan de meeste zoogende moeders schreef ik levertraan- en katjang-idjoe-gebruik voor, tenzij het door hen gebruikte dieet reeds langen tijd in dit opzicht rijkelijk kon genoemd worden.

De diagnose der zuigelingen-beriberi blijft dus moeilijkheden opleveren in beginnende gevallen. Daar ons spoedig therapeutisch handelen wellicht veel sterfgevallen kan voorkomen, moet men om die practische redenen vaak wat van die exactheid der diagnostiek laten vallen. Voorzichtigheid blijft geboden bij afgrenzen van het ziektebeeld, waarbij zooals bij vele kinderziekten het subjectieve inzicht van den arts een te groote rol kan spelen.

Ook voor Europa en Amerika is dit van belang; een onderzoek naar het voorkomen van vitamine B in het zog, zooals

MACY en OUTHOUSE in 1927 verrichtten, zou men gaarne aangevuld zien met gegevens omtrent groei enz. der daarmede gevoede zuigelingen. Een vergelijking met een even groote groep zuigelingen, waarbij door bijzondere maatregelen de voeding met veel vitamine B verzekerd is, kan ons veel leeren. De proeven kunnen rekening houden met de reeds bekende voorwaarden van het moderne onderzoek der vitaminenleer.

BACTERIEELE AETIOLOGIE DER BERIBERI

Andere aanvallen op de voedings-aetiologie der beriberi komen van de zijde van hen, die aan bepaalde bacteriën een rol toeschrijven bij het ontstaan van die ziekte.

P. NOEL BERNARD te Saigon meende, dat de door hem zoo genoemde *bac. asthenogenes* in staat zou zijn de beriberi op te wekken. Hij vond dezen bacil het eerst in bloedcultures bij lijders aan een dengue-achtige ziekte, die gepaard ging met groote prostatie (asthenie). Toediening van cultures p. os aan biggen, deed volgens BERNARD eenzelfde ziektebeeld ontstaan, gevolgd door een op beriberi lijkenden toestand van paresen. Deze zoogenaamde bac. asthenogenes is volgens zijn beschrijving echter een vulgaire alom verbreide Gram-pos. sporenvormer. Ook de zeer onregelmatige vondsten in de bloedkweek doen het veronderstellen van een secundaire verontreiniging temeer waarschijnlijk achten. Dat men deze microbe ook in de faeces van beriberi-lijders vinden kan, ligt eveneens voor de hand. Zijn voedingsproeven bij de biggen kunnen ons niet overtuigen, omdat het in 't geheel niet zeker is dat de aandoening dezer proefdieren met beriberi identiek is. Eenige bewijskracht hebben zijn proeven dan ook niet. Zijn veronderstelling dat deze bacil zou werken, deels door een oplosbaar toxine, deels door vernietiging van phosfatiden, (waaraan hij ten onrechte voor het tot stand komen van beriberi een primaire rol toekent,) blijft dus bloote hypothese.

In 1929 vonden MATSAMURA en zijn medewerkers een aan

de coli nauw verwante bacterie in de faeces van beriberilijders (74 %) en zelden bij gezonden (slechts 1 %). Zij noemden deze microbe *bac. beriberi,* en meenden op grond van agglutinatieproeven, die bij beriberilijders in 83 %, bij normalen in 7½ % der gevallen positief uitvielen, aan hun bacil een eigen plaats te mogen toekennen. Volgens hun proeven is de incubatie der beriberi bij duiven, met geslepen rijst gevoederd, van zeer wisselenden duur. Toediening van cultures der bac. beriberi per os deed constant veertien dagen na het aantoonen der bacil in de faeces, de ziekte bij de duif uitbreken. MATSAMURA c.s. onderscheiden twee typen van beriberi columbarum, de „spasmodic paralytic" en de „non-spasmodic paralytic"; de gevallen der eerste soort genezen snel na toediening van vitamine B; de resultaten van die therapie bij de tweede soort ziektegevallen zijn onzeker en wisselend. Zij achten hun bacil *„the principal aetiological factor"* der beriberi; de voeding met geslepen rijst is volgens hen slechts een dispositie-scheppend moment.

Ik meen dat dit sterk bestreden moet worden. Allereerst al, omdat een voeding alléén met geslepen rijst niet tot een zuivere avitaminosis B voert; het ontbreken van voldoende vitamine A, vet en voedingszouten speelt daarbij een storende rol. Daarom zouden contrôleproeven met andere voeding, of met geschikt B-vrij voedsel b.v. op ratten, noodig zijn. Hun onderscheiding der gevallen van beriberi columbarum in twee groepen, al naar symptomenbeeld en reactie op toediening van vitamine B, kan ook op andere wijze verklaard worden. Het groote verschil dat een voedsel zonder vitamine B in ziekteverschijnselen van duif en rat tezien geeft had SCHEUNERT en LINDNER getroffen. Bij de duif overwegen de spasmi, b.v. opisthotonus; bij de rat de paralysen voorn. in het achterdeel. Gaven zij een rat waarbij reeds symptomen van beriberi optraden, voortdurend geringe, voor genezing onvoldoende doses gist, dan traden bij dit proefdier dergelijke

spasmi o.a. van cerebellair karakter op, als bij de duif regel zijn. Bij de rat is dus het optreden van verlammingen of spasmi afhankelijk van de wijze van voeding van het C.Z.S.; dezelfde genese kan men overdragen op de beide door MATSAMURA onderscheiden vormen van beriberi der duif; ze kan de verklaring zijn waarom resultaten der genezingsmethode wisselen.

Waar de samenstelling der darmflora, vooral in de tropen, zeer variabel is, en in sterke mate afhankelijk van de voeding, en ziektetoestanden der darmen, waar bovendien de coli-agglutinatie een zeer onzeker terrein is (zie blz.), mogen de verschillen door MATSAMURA c.s. gevonden tusschen beriberi-lijders en gezonden niet van hooge waarde geacht worden. O.a. zijn er redenen om aan te nemen dat de doorlaatbaarheid van het darmslijmvlies bij avitaminosen voor bacteriën vermoedelijk grooter is dan normaal (MC CARRISON, MACKIE en CHITRE) wellicht ook voor stoffen door het afsterven van bac. coli vrij gekomen.

CONCLUSIES OVER DE AETIOLOGIE DER BERIBERI

Overzien we de gegevens over het ontstaan der beriberi, dan blijkt m.i. overtuigend, dat een tekort aan vitamine F (B) met welk voedsel en waar ter wereld ook ontstaan, hetzij bij volwassenen, of den zuigeling aan de moederborst, steeds voldoende is ter verklaring. Een juist begrip van deze deficientieleer eischt nauwkeurige kennis der voeding; van de bijzonderheden van oorsprong, bewerking, opschuren, en bereiding in de keuken af, tot zelfs verder, nl. van omzetting en resorptie in den darm, tot de wetten die den overgang van dit vitamine uit het bloed in het zog beheerschen. Dus van den ganschen gang van dit vitamine naar de lichaamscellen. Toedienen van voedsel arm aan F (B) doet op den duur steeds beriberi tevoorschijn treden. Omgekeerd zal een dieet rijk aan deze stof deze ziekte weer doen verdwijnen. Deze opvatting heeft hare duizenden en tienduizenden gered, en zij verdraagt alle con-

sequenties. De gevallen, waarop men de beteekenis der bacteriologische vondsten grondvest, slaan in den regel slechts op eenige tientallen, waarbij bovendien tevens een deficiet aan F (B) bestaat. Wel moet aangenomen worden, dat de beteekenis der darmflora in bepaalde, hierna te bespreken gevallen, niet geheel is te ontkennen.

HOOFDSTUK II

HET VERBAND TUSSCHEN VITAMINE B EN BACTERIEN OF GIST

Op dit terrein, tusschen voedingsleer en bacteriologie gelegen, zijn de verschillende gegevens vaak min of meer tegenstrijdig. Willen we dit gebied trachten te overzien, om het belang voor ons onderwerp nader te overwegen, dan is het nuttig hier drieërlei te onderscheiden; en wel:

a. de synthese van het vitamine B door mikro-organismen;
b. de invloed van B-vitamine op den groei van bacterie- en gist-cultures, hun behoefte en het verbruik;
c. de beteekenis van onder *a* en *b* verkregen gegevens voor mensch en proefdier.

De bijzonderheden die de studie der coprophagie en refectie ons geven, o.a. over synthese door bacteriën, staan eenigszins apart, en vinden in het volgend hoofdstuk hun bespreking.

a. SYNTHESE VAN VITAMINE B

In 1922 publiceerden EYKMAN, HOOGENHUYZE en DERKS hun proeven over de synthese van het B-vitamine door gist of bact. coli. De verkregen cultures werden onderzocht door ze aan duiven, met geslepen rijst als voedsel, te voeren. Zooals het proefschrift van DERKS in den breede beschrijft, kan de biergist het B-vitamine uit de wort opnemen. De bierwort is een vloeistof, die de ge-eeste mout in suspensie bevat (zie diss. DERKS, blz. 80). Bij de bierbereiding wordt de wort bij ge-

deelten gekookt; dit gekookte deel vloeit weer terug, zoodat de geheele hoeveelheid een temperatuur van ongeveer 75° C. heeft. In deze „wort van 75°" werd door DERKS, na afkoelen tot 27°, de biergist uitgezaaid. De toegevoegde biergist vermenigvuldigt zich snel, en blijkt rijk te zijn aan het B-vitamine; door nagisten toonde DERKS aan, dat er niets meer van die stof in de wort achter bleef. Deze binding was niet een gewone adsorptie, waartoe o.a. dierlijke kool of vollers aarde in staat is; want een innige vermenging, door eenige uren schudden, van gist en wort bij kamertemperatuur, maakte de wort niet armer, noch de gist rijker aan vitamine B.

Was de wort in zijn geheel gekookt, bijv. 2 × 24 uur op 100° C., dan bleek dat het beriberi-werend vermogen door deze langdurige verhitting verloren gegaan was. Toch kon de biergist die daarna op lagere temperatuur erin uitgezaaid werd, nog rijk worden aan B-vitamine: die stof werd uit zijn „bouwsteenen" weer opgebouwd, geregenereerd. Doch tot eigenlijke synthese, de bereiding van het vitamine B uit „kunstwort", die samengesteld werd uit chemisch zuivere voedingsstoffen, bleek diezelfde biergist niet in staat.

Ontkenden EYKMAN c.s. dat gist tot de synthese van het B-vitamine in staat was, en vonden zij dat het bact. coli dit evenmin kon doen, zelfs niet op een voedingsbodem die rijstzemelen bevatte, anderen achtten dat wèl mogelijk. DAMON kon met cultures van eenige stammen van zuurvaste t.b.c.-achtige bacteriën (o.a. het bact. van het timotheusgras en bact. smegmatis), gekweekt op B-vrije voedingsbodems, door voedering aan jonge ratten de synthese aantoonen. De door een dieet zonder vitamine B niet langer groeiende proefdieren, konden met deze bacteriecultures, wanneer die 5 à 10 % van het voedsel uitmaakten, weer tot groei gebracht worden. Geen „growthpromoting factor" kon hij aantoonen bij cultures van bact. coli of paratyphi.

Proeven met gist werden door HELLER in 1923 verricht;

hij vond, dat de synthese door gist van vitamine B, thans, behalve op jonge ratten ook op duiven nagegaan, gering is. Hierbij werd dus wèl rekening gehouden met de mogelijkheid, dat de antineuritische factor, zooals die door duivenproeven wordt bepaald, een andere stof is dan die bij rattenproeven den groei kan bevorderen (dualiteit van vitamine B). Later door HELLER c.s. (1925) verrichte proeven met cultures van uit faeces gekweekte sporevormende bacillen, deden hen aannemen dat deze mikro-organismen tot de synthese van het B-vitamine in staat zijn. Hun proefduur, zooals uit de grafieken valt op te maken, was voor de jonge beriberi-ratten slechts drie weken; dus zooals latere ervaring ons leerde, te kort om deze proeven geheel bewijskrachtig te doen zijn. Toch zijn hun resultaten als positief aan te merken. Zij worden aangevuld door HOSOYA en KUROYA, die een zwakke synthese van vitamine B vonden door bact. coli, bact. typhosum en de meningococcus. Hun meening grondt zich op de *genezende werking* der cultures op duivenberiberi; later achtten andere onderzoekers, o.a. JANSEN, dat voor de bepaling van F (B) aan de *voorbehoedende* (*prophylactische*) methode grooter zekerheid toekomt. Met hooger giften dan o.a. DAMON gaf (0.6 gr.), vonden SUNDERLIN en WERKMAN (1928) dat bact. coli en subtilis tot zwakke synthese van het B-vitamine in staat zijn.

Tenslotte is ook het flavobact. vitarumen, dat door BECHDELL c.s. in de voormaag van een koe die B-vrij voedsel kreeg, werd gevonden, tot krachtige synthese in staat (proefduur op ratten 6—8 wk.).

b. DE INVLOED VAN VIT. B OP DEN GROEI VAN BACTERIE- EN GIST-CULTURES, HUN BEHOEFTE EN HET VERBRUIK

Beschouwen we deze werking van het vitamine B nader. Reeds DERKS vermeldt, dat media zonder deze stof steeds een zeer armen oogst aan gist opleverden; de groei is traag, en het overenten lukt niet steeds. HOSOYA en KUROYA bereidden uit

zemelen een extract, vrij van eiwit en amino-zuren, en rijk aan vitamine B. Hiermede verkregen ze een sterke groeibevorderende werking op cultures van vele bacteriën, o.a. bact. coli, typhosum, diptheriae, haemolytische streptococcen en pneumococcen. Onttrokken zij aan den voedingsbodem alle B-vitamine, dan bleek dat deze stof onmisbaar was voor den groei van haemolytische streptococcen en pneumococcen; alle andere onderzochte soorten groeiden wèl, zij het traag.

Een andere gang van proefneming volgde TEDING VAN BERKHOUT in 1926. Hij trachtte een ijkingsmethode voor vitamine B te vinden, door meting van haar invloed op verschillende functies van gist. Grondig onderzoek bracht hem niet tot een practisch bruikbare methode; de wisselvalligheid o.a. van de fermentatieve processen der gist werkte storend.

Het vitamine B is dus slechts voor enkele microben voor hun groei onmisbaar, al werkt het bij alle onderzochte stammen groeibevorderend.

Wat nu betreft het *verbruik* van vitamine B, dient vermeld te worden, dat op tweeërlei wijze de voedingsbodem zijn vitamine B aan microben kan afgeven. In de eerste plaats, zooals bij den groei van gist plaats heeft, kan er een concentratie van deze stof in de levende cellen geschieden. De gist laat de wort, waarin ze zich vermeerderde, achter, geheel ontroofd van haar B-vitamine. Dit verschijnsel zou, bij rijkelijke gistwoekering in den darm, van eenige beteekenis kunnen zijn. Ten tweede is wel aan te nemen, dat, indien de werking van dit vitamine geen katalysatorisch karakter heeft — en dit is, gezien haar functie bij proefdier en mensch, niet waarschijnlijk — de groeibevorderende werking op cultures van microben met verbruik van B-vitamine gepaard gaat. Deze verbruikte hoeveelheid is waarschijnlijk gering, zoodat het zeer twijfelachtig is, of men ze met de ons ten dienste staande, relatief vrij grove methoden kan bepalen. Er zijn in de literatuur dan ook geen onderzoekingen hierover te vinden.

Ook zouden microben het vitamine kunnen vernielen. Maar er zijn geen experimenteele gegevens bekend, die in deze richting wijzen, of een dergelijk vermoeden waarschijnlijk maken.

c. DE BETEEKENIS VAN DE ONDER *a* EN *b* VERKREGEN GEGEVENS VOOR MENSCH EN PROEFDIER

Voor den mensch, hoewel aan voortdurende wisselwerking met bacteriën blootstaand, en zelfs ook met gistsoorten (bijv. monilia, zie bij spruw) doordat het maagdarmkanaal steeds vele bevat, zijn bovenvermelde resultaten evenwel niet van groot belang. De faeces bevat slechts eenige grammen bacteriën; dus is een mogelijke synthese van te geringe waarde om het uitbreken van beriberi of pellagra te kunnen verhinderen. Tot een hoeveelheid bacteriën, die 5 of 10 % van het opgenomen voedsel bedraagt, komt het zeker bij lange na niet.

Een tweede mogelijkheid, nl. de fixatie van dit vitamine aan de mikroben van den darminhoud, is wel van eenig belang te achten. Het laat zich denken, dat de monilia bij spruw voor haar groei wat B-vitamine verbruikt, en bovendien in zich opneemt; de versnelde darmpassage bij die ziekte draagt er mede toe bij, dat het lichaam van dit belangrijk voedselbestanddeel ten deele beroofd wordt.

Ook bacteriën kunnen B-vitamine meevoeren. Dit kan echter ook aan synthese toegeschreven worden. De proefdieren die reeds aan beriberi lijden, verliezen met de faeces steeds een geringe hoeveelheid van die stof. Bij caviae, gevoed met wittebrood en koolblaren, vond COOPER in 1914, dat de faeces méér vitamine B bevatten dan het voedsel; zijn proeven op duiven waren van te korten duur, dan dat men zijn resultaten voor 100 % mag onderschrijven. SALMON, die de faeces van beriberiratten onderzocht, komt tot dezelfde conclusie, en verklaart dit o.a. met de uitspraak: „the possibility of synthesis of the vitamin by intestinal bacteria remains".

De gist wordt bij proefdier en mensch zeer vaak gebruikt in de therapie van beriberi en pellagra. Reeds vaak had men ondervonden, dat de therapeutische kracht wisselend was. Zoowel de hoeveelheid F (B) en G (B) absoluut genomen, als de onderlinge verhouding waarin men ze aantreft, kan wisselen. Het ontbrak dan ook niet aan pogingen om de gist te ijken. In de reeds eerder (blz. 8) besproken proeven van Mc Carrison (3) vergelijkt hij de waarde van droge gist met marmite, een handelsproduct dat 50 % gist bevat, verder aangevuld met boonenmeel en wat plantaardige olie enz. Heincke's proeven met gistpreparaten van verschillenden oorsprong, beoogen eveneens een ijking door gewichtsbepaling van groeiende ratten. Zijn publicatie is leerzaam, daar ze tevens belangrijke opmerkingen bevat over bestaande verschillen van Duitschen en Amerikaanschen rattengroei. De groei is echter een functie van vele factoren. Inwendige, zooals interne secretie, erfelijkheid en ras, staan tegenover uitwendige, zooals beweging, voedsel, enz. Wel is een normale groeilijn van ratten door zeer vele metingen vastgesteld, doch het blijft onzeker wat overigens als minimale of optimale, normale of pathologische groei is te beschouwen. Voorloopig moet men deze groeibepaling aanvaarden, doch ze is theoretisch niet vrij van bedenkingen.

Sure en Stuart (zie blz. 17) in hun proevenreeks op zoogende ratten, trachten op deze wijze eveneens een maat te vinden voor het gehalte aan vitamine B van verschillende gistsoorten.

Goldberger (4 en 8) raadt aan, de droge gist na verwrijven met water, door kort opkoken te dooden. Een hoeveelheid van 15 gr. per dag verhinderde in zijn dieetproeven bij menschen wel de beriberi, doch niet de pellagra; als algemeene dosis raadt hij dus aan 30 gr. te geven, bijvoorbeeld drie malen daags twee theelepels, Goldberger (5). In het marmite zijn de gistcellen waarschijnlijk door autolyse geopend geworden; het marmite wordt, bijv. in soep, goed ingenomen, en geeft het

B-vitamine makkelijk af aan den patiënt. Naar het Engelsche expeditieleger in Mesopotamië, dat het voedsel grootendeels uit blik enz. moest hebben door de ongunstige omstandigheden van dit oorlogsterrein, zond men 10.000 lbs (± 3730 K.Gr.) marmite per maand, en verstrekte drie maal per week één kubusje dat uit ± 100 gr. gist door indampen bereid is.

HOOFDSTUK III

OVER COPROPHAGIE EN REFECTIE BIJ PROEFDIEREN EN HUN WAARDE VOOR DEN MENSCH

Voor de bepaling van het gehalte aan vitamines is men nog steeds gebonden aan de biologische methode. De beide verschijnselen, coprophagie en refectie, die bij dierproeven voor dergelijke bepaling van het vitamine B storend kunnen werken, dient men te kennen, om op grond van hun beteekenis, ook voor de voeding van den mensch een oordeel te mogen vellen.

In 1923 vonden STEENBOCK c.s. dat bij ratten gevoed met een dieet vrij van vitamine B, de behoefte aan gist als aanvulling van dat dieet sterk afhankelijk was van het al of niet vreten der eigen faeces door deze proefdieren. Deze *coprophagie* is een even typisch symptoom voor avitaminosis-B der ratten, als de anorexie en het kannibalisme. Gebruikten zij wijdmazig gaas boven den vloer der dieetkooi („raised screens"), dan bleek de behoefte aan gist te verdubbelen. Was er wèl mogelijkheid tot coprophagie, zoo traden in de bacterieflora van den darminhoud de Gram-positieve sporevormers sterk op den voorgrond. Een cultuur van deze bacillen op een B-vrij medium bleek vitamine B te bevatten: er had synthese van deze stof plaats gevonden, zooals HELLER c.s. naar aanleiding der vondsten van STEENBOCK onderzochten. Zij constateerden dat het voedsel voor 20 % uit gedroogde faeces bestaan moest, wilde de verbetering optreden. Was alle vitamine B overigens afwezig, zoo bleven de ratten wèl door coprophagie langer in

leven, doch ten slotte voerde deze voeding toch tot den dood door beriberi. Deze proeven werden in verband gebracht met het gunstige effect, dat „roughage", bijvoorbeeld houtkrullen in de dieetkooi, heeft op aan avitaminosis-B lijdende ratten. Ten deele is dan de mogelijkheid van coprophagie ruimer geworden: de faeces blijven in de krullen. Bovendien vermoeden HELLER c.s., dat door dergelijke cellulose-rijke stoffen het faecesvolume toeneemt, en de darmflora zich rijker kan vermeerderen.

Het goede effect op dieren met B-armoede houdt snel op, nadat men de roughage en de mogelijkheid tot coprophagie wegneemt. Ook JANSEN (Meded. D.V.G. 1924, blz. 71) nam een dergelijk gunstig effect waar van 't aanbrengen van houtkrullen in de kooi der ratten, doch onthoudt zich van een nadere verklaring.

De coprophagie voert dus ten deele door vermeerdering van bacillen die tot B-synthese in staat zijn, tot verbetering der beriberi. Anderdeels kan men, gezien de voedering van faeces aan proefdieren zooals HELLER en SALMON dit deden, en vroeger reeds COOPER, verwachten dat aan de faecale stoffen een deel van het vitamine gefixeerd blijft, dus niet in het darmkanaal geresorbeerd wordt (zie blz. 29).

Van grooter invloed dan de coprophagie, is het af en toe optredende verschijnsel van *refectie* (afgeleid van *refecere*), zooals door FRIDERICIA werd waargenomen bij ratten. Door deze refectie wordt het uitbreken van avitaminosis B, hetzij beriberi of pellagra, geheel voorkomen. In een kooi met ratten die op B-vrij dieet stonden, vond hij dat enkele dieren, zij het dat ze reeds enkele beginstoornissen van beriberi hadden vertoond, toch daarna weer vrijwel gezond werden en verder vrij bleven van de typische symptomen dezer ziekte. De voedselvertering was veranderd: de faeces, tevoren klein en bruin, werden wit en volumineus. Zij hadden dus het vermogen om in het maagdarmkanaal het ontbrekende vitamine

F (B) of G (B) ruimschoots te vormen: *refectie*. Deze toestand trad slechts bij enkele ratten spontaan op, en kon evenzoo weer verdwijnen: dan stierf de rat aan de gevolgen van het B-vrije dieet. Een dergelijke enterogene synthese trad alléén op, indien het dieet veel ongekookt aardappelmeel („potato starch") bevatte, en er steeds coprophagie mogelijk was. De faeces bevatten weinig vitamine B. Ze zijn wit en volumineus, doordat ongeveer 35 % van de zetmeelkorrels in 't voedsel, onverteerd wordt uitgescheiden. Deze korrels kunnen pas na wasschen met alcohol door amylasen of ptyalinen worden aangetast. Er waren zeer vele Gram-positieve sporevormende bacillen in de faeces.

Het overdragen van refectie op andere ratten kon Fridericia bereiken, door die dieren met de abnorme faeces te voederen; mits deze ratten reeds eenigen tijd geen vitamine B in het voedsel hadden, en de faeces niet waren gesteriliseerd (op 100° C.). Door secties bleek, dat de coecum-inhoud normaal nl. alcalisch reageerde; bij beriberi is de p H. naar den zuren kant verschoven.

Roscoe kon deze resultaten te Londen bevestigen, zoowel wat beriberi als pellagra der ratten betrof; behalve aardappelmeel, kon ook met arrowroot in 't voedsel deze toestand van refectie optreden. Kon en Watchkorn te Cambridge publiceeren dergelijke vondsten. En ten slotte zagen Taylor en Thant in Calcutta, een refectie van minder omvang en beteekenis optreden bij duiven.

Overzien we de resultaten, dan dient opgemerkt te worden, dat een genezende werking op avitaminosis G (B) of F (B) door refectie, spontaan en individueel optreedt, en zich uit in een complex van veranderingen, wier optreden aan verscheidene voorwaarden gebonden is. Allereerst moet het voedsel reeds eenigen tijd geen F (B) of G (B) bevatten. Bovendien is coprophagie onmisbaar. De vertering der zetmeelkorrels daalt van 90 % tot 65 %: deze verandering mogen we dus in den

dunnen darm localiseeren, daar dat de plaats is waar de voedselvertering grootendeels geschiedt; zooals o.a. ook door NOLEN en DE GRAAF is vastgesteld. Welke de daar reeds gevormde beschuttende laag om de zetmeelkorrels is, blijft onzeker.

Dat de Gram-positieve bacillen bij de refectie een rol spelen, mag op de navolgende gronden aangenomen worden. Ten eerste omdat ze in den darminhoud sterk vermeerderd zijn. Ten tweede omdat de refectie overdraagbaar is. Ten derde, omdat zij in den regel óók in cultures, tot de synthese van het vitamine B bleken in staat te zijn. En tenslotte, de overdraging van refectie is onmogelijk, als de faeces tevoren worden gesteriliseerd, of door een Chamberland-filter gepasseerd zijn.

De avitaminosen, ook beriberi, verminderen de autosterilisatie in den dunnen darm, zooals o.a. door ARNOLD is beschreven. Het bleek, dat de zetmeelkorrels van de faeces eener in refectie verkeerende rat ook het maagdarmkanaal van gezonde dieren onveranderd kunnen passeeren. Doch de flora werd niet veranderd: de Gram-positieve sporevormers konden zich niet excessief vermeerderen; daarvoor is de B-avitaminosis onmisbaar.

Deze vrij labiele synthese bereikt dus wel een hoogen graad. Toch heeft zij haar grenzen. De jongen van den derden worp eener steeds in refectie gebleven moederrat, sterven aan beriberi. De vorige worpen konden het leven behouden, waarschijnlijk door vreten der faeces van het moederdier.

Wat is hiervan van toepassing op de pathologie van onze patiënten? Allereerst dient in het oog gevat, dat de refectie steeds optreedt als een bijzondere vorm van coprophagie. Wel kent men in de epidemiologie van typhoïed, dysenterie en dergelijke infectieziekten de „Fäkalgemeinschaft", die bij sterkere graden van vervuiling mag aangenomen worden. Doch deze is van geheel andere beteekenis. De besmetting met dergelijke pathogene kiemen geschiedt in een zóózeer verdunden vorm,

dat ze bij de coprophagie der proefdieren, de voedering met groote hoeveelheden faeces, verre achter blijft. Noch voor toevoer van geringe hoeveelheid vitamine B, noch voor het doen ontstaan van een zoo labiele verandering der bacterieflora van het maagdarmkanaal als bij refectie, heeft ze eenige waarde voor den mensch.

Bovendien moet ongekookt aardappelmeel of arrowroot een groote plaats in het dieet vormen; al evenmin een voorwaarde waaraan de dieeten van den mensch voldoen.

Dus is, voor zoover onze kennis thans reikt, het optreden van een synthese van vitamine B op eene wijze analoog aan de refectie, voor den mensch, wel uit te sluiten.

HOOFDSTUK IV

DE ROL VAN DARMSLIJMVLIES EN -FLORA BIJ INDISCHE SPRUW EN PERNICIEUSE ANAEMIE

Daar over de rol van mikro-organismen bij deze ziekten veel is geschreven, en men tenminste bij de spruw, teekenen van deficientie meent op te merken, dient hieraan een aparte bespreking gewijd te worden, omdat dit eveneens voor beriberi niet steeds zonder belang is.

SPRUW

Om met de spruw te beginnen, zoo kan vermeld worden dat de pathologische anatomie niet veel licht bracht voor de aetiologie van dit ziektebeeld. De niet constant waargenomen achylie der maag is waarschijnlijk vaak schijnbaar. De gefractioneerde uitheveling toont aan, dat de afscheiding van vrij HCl bestaat; door terugvloeien van duodenaal-inhoud naar de maag, wordt het zuur snel geneutraliseerd. Deze terugvloeiïng wordt o.a. veroorzaakt door den hoogen druk der in de darmen aanwezige gassen, een gevolg van de abnormale gisting. Al vindt men den duodenaalinhoud bijna nooit steriel, zooals ook uit de onderzoekingen van v. STEENIS bleek, toch is het onwaarschijnlijk, dat een bacterieele veroorzaker der spruw zal gevonden worden; epidemiologische argumenten pleiten er sterk tegen.

Van meer belang dan de bacterieflora, werd door velen de monilia geacht. Na KOHLBRUGGE die, echter op onvoldoende

gronden, haar als de oorzaak der ziekte aanwees, hechtte later vooral ASHFORD er groote waarde voor de aetiologie aan. Onderzoekingen, in het Haffkine Institute te Bombay verricht, toonen aan dat bij zorgvuldige techniek, hare aanwezigheid in de faeces van normale personen in even hooge frequentie mag worden aangenomen (MACKIE en CHITRE). De onderscheiding van monilia in vele soorten, o.a. door CASTELLANI, moet men volgens die onderzoekers laten vallen, daar de eigenschappen tezeer wisselen bij langdurig voortkweeken. Thans geeft ook ASHFORD toe, dat de monilia slechts kan optreden na verzuring van den darminhoud, die o.a. veroorzaakt kan zijn door overmaat van koolhydraten in het voedsel. Gistingsdiarrhoe is als gevolg van een secundaire vermeerdering der monilia te beschouwen; bij succes van de dieettherapie verdwijnt dit mikro-organisme weer; met monilia-vaccins kon men de spruwlijders niet genezen. Gistingsdiarrhoeën worden vaker in de tropen gezien. Het is moeilijk, die gevallen van beginnende spruw te onderscheiden. De moeilijkheid der begindiagnose wordt er door verzwaard; men brengt de onzekerheid bij die lijders wel eens tot uitdrukking, door te spreken van „spruwoïd".

Sedert 1918 verdedigt ELDERS de meening, dat de spruwaetiologie geheel op deficientie berust. Inzonderheid grondde hij dit op de goede resultaten, verkregen met een dieet bevattende biefstuk, versch ooft en groenten; zoogenaamde „Rohkost". Wel viel aan de waarde van zijn behandelingsmethode niet te twijfelen (1927), doch de bewijskracht zijner argumenten kon niet overtuigen.

Het is tot nu toe niet gelukt, een goed op spruw gelijkend ziektebeeld bij proefdieren op te wekken (MACKIE en CHITRE). Gaan we nader in op het verband met tekorten der reeds bekende vitamines. Lawrence Weldon SMITH kon bij de cavia door grootendeels de vitamine C uit het dieet te weren, na toevoer per os van monilia-cultures, slechts enkele spruw-

symptomen verwekken. Scheurbuik kan ingewandsziekten bevorderen; MACKIE en CHITRE toonden dit aan voor het uitbreken van amoebendysenterie bij apen, die vaak uitscheiders van histolytica-cysten zijn, en dus dragers van amoeben. De verminderde resistentie tegen bacterieele infecties, bij avitaminosen vaak aangetoond, o.a. door MC CARRISON (1 en 2), komt ook tot uiting in een sterke postmortale bacterieele invasie van het darmslijmvlies bij spruw (MACKIE en FAIRLEY). Door te streng doorgevoerd dieet van pap enz., kan door de therapie een tekort van vitamines dreigen (v. d. SCHEER); evenzeer is het opvallend hoe vaak in de anamnese van spruw, lijden aan amoebendysenterie voorkomt. Deze amoebendysenterie wordt vaak opgevat als eene der factoren die, door beschadiging van het darmslijmvlies, den bodem voor het ontstaan van spruw kan voorbereiden. Echter is ook het omgekeerde mogelijk, nl. dat bij beginnende spruw de darmwand meer vulnerabel is, en dus de amoeben invasief kunnen worden. En zeker kunnen langdurig toegepaste dieetkuren, die geen voldoende rekening houden met de noodige, ruime toevoer van vitamines, hiertoe medewerken.

Toch kan de deficientie-theorie de aetiologie der spruw niet geheel verklaren. De epidemiologie leert, dat ze in den regel beperkt blijft tot Kaukasiers die in de tropen zijn, of waren. Behalve ASHFORD, diagnostiseert men deze ziekte zelden bij kinderen. Negers en andere volbloed inheemsche tropenbewoners blijven er bijna steeds vrij van. De gevallen niettropische spruw zijn zeldzaam. Door THAYSEN worden er eenigen genoemd; het ziektebeeld is echter lang zoo ernstig niet, de graad der anaemie is geringer, het faecesgewicht minder, de vermagering minder duidelijk dan bij tropische gevallen. Het in den laatsten tijd door MANSON-BAHR gepubliceerde geval is wel tot echte spruw te rekenen.

Toch kan aan rijke toevoer van vitamines bij de therapie der spruw waarde gehecht worden. Het laat zich denken, dat

evenals bij gist reeds is vastgesteld, ook de monilia veel vitamine B tot zich zal trekken; een verlies dat door de versnelde voedselpassage nog versterkt wordt. Het groote nut, dat toediening van lever bij spruw heeft, wijst ook op de mogelijkheid dat „deficientie" mede een rol speelt. Het onregelmatige verloop, een uitbreken jaren na schijnbare genezing, of vertrek uit de tropen, bemoeilijken het verkrijgen van een goed welgefundeerd inzicht in den aard van deze ziekte.

PERNICIEUZE ANAEMIE

Het onderscheid met spruw, zooals o.a. door VAN DER SCHEER duidelijk is uiteengezet, neemt niet weg, dat ook vele trekken van overeenkomst zijn aan te toonen. Door ELDERS (1927) werd met zijn spruwdieet, ook bij pernicieuze anaemie goede resultaten verkregen. Afzonderlijk dient het belang van bacterieflora, en van maagdarmwand onder 't oog gezien.

De *bacterieflora* van den darminhoud bij pern. anaemie is sterk veranderd. Het optreden van het faecale karakter, reeds zeer hoog in den dunnen darm, valt op. Wel verkreeg SEYDERHELM geen resultaten met het aanleggen van een anus praeternaturalis, maar deze therapie greep te ver anaalwaarts aan om er resultaat van te verwachten ten opzichte van de bacterieflora in den dunnen darm. Het constateeren van een bepaalde bact. coli in het duodenum, voerde tot de bereiding van autovaccins; toch kon de inspuiting ervan in de handen van v. WINTERFELD, niet de ziekte genezen; hij achtte de gelijktijdige toepassing van de reeds bekende geneeswijzen (o.a. arseen) noodzakelijk. ENGEL en OLIN, die o.a. door agglutinatie een bepaalde bact. coli uit faeces en maag isoleerden, vonden dat de dierproef geen gronden gaf, die de onderscheiding van deze bacil van de normaal aanwezigen uit dezelfde groep, kan rechtvaardigen. Mogelijk kan er verband gelegd worden tusschen hun onderzoekingen en die van MATSAMURA, blz. 22.

VEDDER stelt in zijn proefschrift den eisch (diss. blz. 76), dat men een bacterie als oorzaak der pernicieuze anaemie

slechts dán mag aannemen, als de productie van toxinen, en bovendien de resorptie van die stoffen, aangetoond is.

In de Engelsche literatuur hecht men voor de aetiologie van deze ziekte waarde aan de spore-vormende bac. Welchii; Stanley DAVIDSON acht dit gesteund door diens excessieve vermeerdering, 100.000 á 1.000.000 ×, ten opzichte van normaal.

De echte achylie stoort de bacteriolysinen; toch voert ze niet steeds tot pern. anaemie, en zal in den regel dit hardnekkig symptoom door levertherapie niet verdwijnen (JOHANNSEN; HEERES). Trouwens de levertoediening moet continu geschieden; en kan den voortgang van strengatrophie niet steeds tegenhouden, ze is vooral van genezende werking op de anaemie. De constitutiefactor is ook opvallend bij symptomatische pern. an. door botrioceph. latus; niet alle lijders krijgen p. an.; en ook kan, zij 't zelden, jaren na afdrijving der parasieten de pern. an. nog uitbreken (SCHAUMANN, zie HENNIG).

Een verkleining van *maagdarmwand,* kan al of niet samen met stenosevorming tot pern. an. voeren; zoo na maagresecties, benigne of maligne stricturen van den darm. Een bespreking ervan, met de vermelding van een nieuw geval vindt men bij DENNIG (totaalresectie van de maag), HARTMANN; een volledig overzicht bij KNUD FABER, Ie Ergänzungsband, KRAUSE und BRUGSCH. Wel is dit uitzondering, doch 't is niet buitengesloten, dat ze voor de aetiologie der „echte", zoogen. „kryptogenetische" pern. an. belang kunnen hebben. M.i. zal een statistische correctie voor samengang en samenhang niet zonder belang zijn.

We zien dus, dat verandering in soort en plaats der gewone darmflora is aan te toonen bij de spruw en pern. anaemie; voor de tweede ziekte is een bacteriologisch omschreven oorzaak nog aan twijfel onderhevig; beide lijken meer op deficientie te berusten, die echter met nog onbekende constitutiefactoren moet samentreffen. Rijke vitamine-toevoer is bij spruw met monilia (gistingsdiarrhoe) nuttig te achten.

HOOFDSTUK V

BERIBERI EN PELLAGRA SAMENGAAND MET MAAGDARM-STOORNISSEN

De combinatie van beriberi, en nog vaker van pellagra, met aandoeningen van het maagdarmkanaal wordt vaak gezien. Een nadere beschouwing leert, dat de manier van samengang van verschillenden aard kan zijn. In het algemeen kunnen we daarbij twee wijzen onderscheiden.

In de eerste plaats dient het verband nagegaan te worden in de gevallen, waarbij de *buikaandoening* aan de avitaminose *vooraf gaat.*

OVER BERIBERI EN MAAG-DARM-ZIEKTEN

Vaak zien we, dat een voor buiklijden door een haastigen dokter of door den patiënt zelve ingesteld dieet, zal voeren tot een armoede van vitamine F (B). Rijstepap (boeboer), meelkost en dergelijke, bevatten vaak onvoldoende vitamines. Bestond het hoofdvoedsel uit min of meer geslepen rijst, dan zal door het verbod van bijspijzen het tekort aan B niet meer worden aangevuld. De drempel der beriberi waar velen zich reeds dichtbij bevonden, wordt dan gemakkelijk overschreden, zooals door ervaren practici in ons Indië reeds lang bekend was. Door de diarrhoeën bijv., zal bovendien het reeds schaarsch aanwezige B-vitamine minder geresorbeerd worden. Ook op andere wijze kan men zich nog voorstellen, dat dergelijke infectieziekten op het uitbreken van beriberi van invloed zijn. Uitgaande van het feit, dat men personen, die door een vooraf-

gaand rantsoen reeds aan den drempel van beriberi stonden, door een infectieziekte dezen drempel vaak acuut ziet overschrijden, is men geneigd aan te nemen, dat door dergelijke ziekten de vitaminebehoefte stijgt, en dus het relatieve deficiet grooter wordt.

Het viel WILLCOX, voor wie de oude ervaring blijkbaar nieuw was, in 1916 op, dat onder 26 gevallen van beriberi bij Engelsche soldaten uit het Dardanellen-gebied, niet minder dan 18 maal buiklijden in de anamnese voorkwam. En wel twaalf maal icterus; één maal paratyphoïed A met lichte icterus; vijf patiënten hadden chronische diarrhoe of dysenterie. Onder de overige patiënten leden drie tevoren aan purpura; onder die omstandigheden een diagnose die sterk scheurbuik doet vermoeden. Onder de door WILLCOX waargenomen elf gevallen van beriberi uit Mesopotamië had één tevoren icterus; één gaf chronische diarrhoe op in de anamnese. Het normale legerrantsoen bevatte nauwelijks voldoende vitamine B; voor Mesopotamië was dit iets gunstiger dan voor het gebied der Dardanellen-expeditie. Het ziekendieet zal waarschijnlijk armer daaraan geweest zijn, zoodat toen de beriberi bij deze lijders kon uitbreken. Het vaak bij buiklijden toegepast papdieet heeft, wat de melk betreft, een wisselende waarde voor B; en wel voor vitamine G (B) iets grooter dan voor vitamine F (B) (HUNT en KRAUS). Naarmate bij de bereiding hooger temperatuur langeren tijd noodig is, bevat blikkenmelk ook minder F (B). Volgens JOHNSON, en JOHNSON en HOOPER (1921) staat melkpoeder niet achter bij melk; een resultaat dat door JANSEN (Med. D.V.G. 1923, blz. 89) werd bevestigd.

WILLCOX achtte deze infectieuze aandoeningen van het darmkanaal voor de aetiologie der beriberi van belang, omdat ze de resorptie van het aangeboden vitamine verslechteren; een meening door JANSEN (Meded. D.V.G. 1923, blz. 34) onderschreven. Men moet hier echter de mogelijkheid niet geheel uitschakelen, dat bij personen levend op de grens eener avita-

minosis, toxische stoffen sterker kunnen inwerken, en zoo bijvoorbeeld mengvormen van polyneuritis kunnen ontstaan. WILLCOX adviseerde, de rantsoenen te verbeteren door verstrekking van „royal yeast cake", het laten drinken van bakkersgist-oplossing, enz.

De combinatie van beriberi en buiksymptomen kan, in de tweede plaats, ook zóó zijn, dat *de maagdarmverschijnselen pas optreden in het beloop van de beriberi*, dus als *gevolg van deze avitaminosis*. Zoo is het voor den rijsteter, die in den regel dagelijks defaeceert, omdat de fermentatie van dit koolhydraatrijke voedsel de peristalsis van den dikken darm bevordert, een opvallend symptoom, dat zijne bezorgdheid opwekt, wanneer bij beginnende beriberi obstipatie optreedt.

Dergelijke stoornissen zien we ook bij proefdieren, zooals o.a. door BARNETT en HOWE nauwkeurig zijn geboekstaafd. Zij vermelden hoe de keutels („pellets") der ratten, bij beriberi in aantal en volume afnemen tot op $^1/_3$ van het normale gewicht. Bij Röntgenonderzoek dezer dieren, blijkt hoe de maag verwijd en verzakt is (ROWLAND and BROWNING), een symptoom dat snel verdwijnt door toediening van gist. Ook kuikens lijden aan hardnekkige obstipatie (PLIMMER). Eenzelfde stoornis wordt door NAESSENS, evenzeer door DE LANGEN en LICHTENSTEIN (Leerboek, 2e dr., blz. 528) nadrukkelijk bij zuigelingenberiberi vermeld. Slechts de duif reageert anders: bij beriberi wordt in den regel waterig-groene faeces geproduceerd. De maagdilatatie vond o.a. BRAY zeer vaak bij secties der aan beriberi overleden borstkinderen. Eveneens vonden SURE en STUART bij beriberi van jonge gezoogde ratten, bij sectie een sterk uitgezette maag, vol met gestremd zog („curds"). Zij zoeken daarin de verklaring voor de aanvallen („screaming fits") die deze jonge dieren op het einde van hun leven hadden vertoond. In hun ingewanden vonden zij haemorrhagien en gassen; eveneens bloedingen in de beenderen.

OVER PELLAGRA EN BUIKLIJDEN

Men vindt in de literatuur over deze ziekte verscheidene zeer exacte gegevens over de voeding. En wel, omdat men langen tijd groote waarde hechtte aan de door KARL THOMAS ingevoerde „Biologische Wertigkeit" der eiwitten, als Biological Protein Value (B. P. V.) in de Engelsche literatuur aangeduid. Bovendien achtte men voor de aetiologie der pellagra de caloriënwaarde der voeding van belang. Later bewees GOLDBERGER (6 en 9), hoe als eenigste factor slechts het G (B)-vitamine in aanmerking komt. Immers een groote hoeveelheid gezuiverd eiwit, nl. 69 gr. caseïne (= 60 gr. melkeiwit) kon de pellagra niet verhinderen (GOLDBERGER, 3). Diende hij dit voedsel in natuurlijken vorm toe, dan bleek dat 1 pint per dag (= 568 c.c.) bij de helft der proefpersonen de pellagra verhinderde; ruim 1.1 L. rauwe (karne-)melk als eenigste bron der G (B) of P.P. (Pellagra Preventing factor) is in 100 % der gevallen in staat, die ziekte te voorkomen. Dezelfde werking kon met 200 gr. biefstuk bereikt worden, GOLDBERGER (5).

Treedt bij pellagra als verschijnsel dezer ziekte meestal al wat diarrhoe op, bij zware pellagra verergerend tot dysenterische ontlasting, men vindt ook in de literatuur gevallen, waarbij buiklijden in de anamnese kennelijk aan de pellagra *voorafgaat*. Deze gevallen zijn een bijzondere bespreking waard.

William L. BENDER beschreef in 1925 de lotgevallen van een lijder aan ulcus ventriculi. De conservatieve therapie bracht niet direct baat; de patiënt werd elders geopereerd (Aug. 1921). Daar hij zich niet genezen gevoelde, meldde hij zich weer bij BENDER. Een operatie onmiddellijk daarop verricht, nl. 27 Febr. '22, noodzaakte tot het aanleggen eener jejunostomie, omdat de zandloopermaag tezeer in adhaesies lag. Dagelijks werd door den fistel ingebracht: 1 L. versche melk, 540 c.c. room, vier eierdooiers, sap van „orange"; totaal bevattend 55 gr. eiwit, en 2.000 á 2.500 cal. Bij deze patiënt nu ontwikkelde zich het ziektebeeld der pellagra: af en toe diarrhoe, en typische

dermatitis. Daarom werd het dieet nu samengesteld als volgt: 250 gr. geschaafd vleesch, 400 c.c. melk, 750 c.c. room, 6 eieren, 250 gr. boonenpurée, en sinaasappelsap. Totaal 2800 cal., o.a. uit 110 gr. dierlijk, en 20 gr. plantaardig eiwit verkregen. Goede verbetering der pellagra volgde in drie weken tijds. Den 10en Mei 1922 werd de patiënt ontslagen; thuis hield hij zich niet aan het dieetvoorschrift, en kreeg wéér pellagra. Den 8en Juni '22 volgde gastro-enter. post., de pellagra genas op een dieet rijk aan melk, vleesch en groenten, na ongeveer zes weken. In Sept. 1922 kwam de patiënt terug wegens maagpijnen; een gastro-enter. post. met de eerste zak der zandloopermaag, genas hem van alle maagklachten. Bij onderzoek, 4 Febr. 1925, bleek patiënt gezond te zijn, vrij van pellagra.

Overzien we deze ziektegeschiedenis, dan dient opgemerkt dat 't eerst gegeven dieet voldoende G (B) bevatte; eieren zijn rijk aan dat vitamine. De toch opgetreden pellagra meen ik te mogen verklaren door de gestoorde vertering: de maag was door deze jejunostomie uitgeschakeld. Analoog aan de beriberigevallen van SCHÜFFNER zou men dit *enterogene pellagra* mogen noemen. De genezing door het daarna voorgeschreven dieet, dat rijker aan vitamine G (B) was, weerspreekt dit niet.

BENDER beschrijft nog twee gevallen van maagkanker, met sterke vernauwing van den maaguitgang. Door veelvuldig braken, welk verschijnsel later door de opgetreden pellagra misschien versterkt werd, kwam het genoten voedsel niet tot goede vertering, en trad pellagra op. Deze ziekte kon bij den eersten patiënt, die lang genoeg de gastro-enterostomie overleefde, door een ruim en geschikt dieet genezen. Hoe de voeding vóór de operatie was, wordt niet vermeld.

Door Franklin NUZUM werden eenige gevallen uit de Amerikaansche literatuur opgesomd, waarbij maagkanker en pellagra optraden. Bij zijn eigen gevallen van stenoseerende ileum-kanker en pellagra, ontbreekt een gedétailleerde beschrijving van het voedsel; het gehalte aan vitamine G (B) is

dus niet na te gaan. Hijzelf acht, volgens de toen heerschende opvatting, de door de zieke ingewanden onvolkomen resorptie der eiwitten, de verklaring van het tekort, waardoor pellagra ontstond. GOLDBERGER (2) had deze toen als ééne der mogelijkheden voor de aetiologie der pellagra genoemd; nl. òf eiwit-(aminozuren-)tekort; òf avitaminose; òf combinatie van deze beide factoren.

In 1929 doet TURNER een interessante mededeeling over pellagra-gevallen bij lijders aan organische ingewandsziekten. Aanvankelijk was door andere artsen wèl de pellagra gediagnosticeerd, doch niet steeds het begeleidend lijden. Onder de door hem waargenomen patiënten vond hij: acht gevallen van strictura recti; twee met colitis; één met gumma in den maagwand (sectie-diagnose); één fistula recto-vaginalis met luetische proctitis; één cloaca; één stenose in het jejunum door t.b.c.-litteeken; één sten. ileocoecalis door adhaesies; één geval van amoebendysenterie. Alle leden bovendien aan pellagra, welke diagnose berustte op de typische symmetrische dermatitis; bij één bovendien op de begeleidende psychose. Zeven hadden hun eersten aanval van pellagra. Er was achloorhydrie bij de lijders aan ziekten der maag of dunne darm. TURNER kon genezing van deze pellagra slechts traag, en vaak in 't geheel niet, bereiken. Het dieet bevatte biergist, tomaten, citrus, mager vleesch, en bladgroenten. In deze gevallen achtte hij, gezien het geschikte dieet, dat voor de aetiologie der pellagra andere factoren ook van belang waren; bijvoorbeeld de afwijkende bacterieflora in den darm, of de resorptie van schadelijke stoffen gevormd in het maag-darm-kanaal.

Het is niet met alle zekerheid te zeggen, doch wel waarschijnlijk, dat het door TURNER voorgeschreven dieet rijk aan G (B) is. Tomaten zijn echter zeer arm aan G (B), zooals GOLDBERGER (7) aantoonde. De anorexie, de diarrhoe die TURNER speciaal vermeldt, storen de voedselvertering. Met eenig recht mogen we dus deze gevallen beschouwen als

enterogene pellagra, en als zoodanig op één lijn stellen met de hierna te bespreken ziektegevallen van SCHÜFFNER.

Overziet men de in dit hoofdstuk vermelde gevallen van WILLCOX, BENDER en TURNER, dan mag men besluiten, dat gestoorde voedselresorptie van grooten invloed kan zijn op het uitbreken der beriberi en der pellagra. Bestaat er zekerheid, dat het toegediende voedsel ruim voldoende vitamines in geschikten vorm bevat, dan kan het ontstaan van één van deze beide avitaminosen beheerscht worden door de maag-darm-stoornissen, en geven dan recht om van een *enterogenen* vorm van deze ziekten te kunnen spreken.

HOOFDSTUK VI

SCHÜFFNER'S GEVALLEN VAN „ENTEROGENE BERIBERI"

Geval I (zie Archiv f. Schiffs- und Tropen-Hyg. 1912, Bnd. 16, blz. 298—299), Lau Tscha Boh, Chineesche koelie, opname 22-V-1911.

Beriberi incipiens: geen patellair-reflexen; geringe hypaesthesie van de onderbeenen, kriebelen in de teenen, spierkracht verminderd, moeilijk opkomen uit de kniebuiging; bovendien pellagra-achtig erytheem.

Verloop: met goede voeding geen verbetering; van 29-V tot 3-VI „cured rice" (P_2O_5-gehalte 0.8 %). Oedemen treden op (lich.gew. 45 tot 48 K.Gr. stijgend). Lage diurese (570—160 c.c.), geconcentreerde urine (s.gew. meest ± 1020), gaan gepaard met lage P_2O_5-uitscheiding in de urine. Van 3-VI—10-VI *absoluut melkdieet*. De urinehoeveelheid die geloosd wordt stijgt snel; de 3e dag 230 c.c., 4e 600 c.c., 5e 1370 c.c. enz. Bovendien verdwijnen de oedemen, wordt de bloeddruk hooger en de P_2O_5 met de urine uitgescheiden neemt toe.

Vanaf 10-VI weer rijst; na eenige geringe stoornis, goed verdragen: de patiënt geneest.

Samenvatting: beriberi gaat bij dezen man gepaard met pellagra-symptomen; met gewone ziekenkost, later met „cured rice", treden oedemen op. Een zeven dagen lang toegepast absoluut melkdieet brengt zeer snel hooge diurese en genezing, ook in dien zin dat na die kuur de normale voeding verdragen wordt; de vitaminewaarde der rijst komt nu tot haar recht, de voeding „slaat aan", en bewerkstelligt de verdere genezing.

Geval II Chia Liong Sin H. n° 647, K. n° 89. Man, 40 jr.

Opname 13-II-1913, ontslag 30-IV-1913.

Diagnose: dysenterie en enterogene beriberi.

Verloop: daar geen amoeben of bacillen konden aangetoond worden, werd zoowel serum (Shiga), als emetinekuur (10 × 30 mgr.) toegepast. Normale temp. bij opname. Zwakke peesreflexen en oedemen der onderste extremiteiten, doen bovendien beriberi aannemen. Na de kuur is er nog 1 of 2 × per dag defaecatie, voortdurend dun of brijig, vaak met bloed of slijm. Lich. gewicht 43 K.Gr.

17-III „Cured" rijst met zeker voldoende F (B)-gehalte.

21-III Toename der oedemen geconstateerd; geringe ascites.

Lichaamsgewicht van 43 tot 49.5 K.Gr. toegenomen.

Nu melkdieet 21—24-III Poeders bevattende 50 m.gr. calomel worden tevens toegediend als volgt: 1e dag 3 ×, 2e dag 2 ×, 3e dag 1 × één p.dr. 25-III. Verbetering: gevormde ontlasting en afname der oedemen

25-III Vleeschextract aan het dieet toegevoegd.

28-III tot 7-IV dagelijks 0.100 gr. pulv. folior. Digital.

29-III Stilstand der genezing; de pat. klaagt over zwakte, de ontlasting is dunner geworden.

Weer *drie dagen absoluut melkdieet*, vier flesschen (= 3 L.) per dag; daarna 4 dagen pap, daarna weer rijst. Het lichaamsgewicht daalde van 48 vóór tot 46 K.Gr. na de melkkuur; goede ontlasting (2-IV), en goede verbetering: subjectief beter, opgewekt en meer eetlust.

8-IV De oedemen zijn verdwenen, ook de ascites! Lichaamsgew. 45.5 K.Gr.

Bij ontslag 30-IV, is pat. geschikt tot arbeiden; l.gew. 48.5 K.Gr.

Samenvatting. De genezing der dysenterie van onbekende oorzaak met serum en emetine is slechts ten deele gelukt. De bij de opname reeds geconstateerde natte beriberi verslechtert later op rijstdieet, ofschoon door „cured rice" voldoende toevoer van B-vitamine was. De eerste melkkuur geeft voorbijgaand succes. De tweede melkkuur, met geringe dosis digitalis gecombineerd, geeft snellen omslag: de uitwatering der oedemen en genezing der darmsymptomen zet in, en voert tot arbeidsgeschiktheid van den patiënt. De invloed van digitalis

op de oedemen is niet uit te sluiten. Klinisch sloot de genezing direct aan de melkkuur aan.

Geval III (met Pel behandeld). Hiang Sin Joe, man, 30 jr.

Opname 3-V-'13, ontslag 31-5-'13.

Status: lichte dysenterie; pellagreuze zonnebrand; haemoglob. 75 %, milt II. Verzwakte reflexen; paraesthesien in de beenen; oedemen van buikwand, scrotum en beenen.

Verloop: Met calomel en dermatol genezen de darmverschijnselen spoedig. Daarna rijst en groenten toegestaan.

17-V Door toename der oedemen stijgt het lich.gew. van 44 op 55 K.Gr. *Drie dagen absoluut melkdieet,* vijf flesschen p. dag (± 3.750 L.). Daardoor flinke uitwatering, reeds den 3en dag is het lich.-gew. tot 52.75 K.Gr. gedaald. De ontlasting blijft normaal.

24-V Normale reflexen; de oedemen zijn bijna geheel verdwenen (lich.gew. 50 K.Gr.!). Geen paraesthesien meer. Pat. is nog wat zwak.

31-V Pat. is opgewekt, heeft goede eetlust. Geen oedemen aantoonbaar, lich.gew. 52 K.Gr. Genezen ontslagen.

Samenvatting: Lichte dysenterie, gepaard met beriberi en pellagra-symptomen. Het rijstdieet nadat de ontlasting weer normaal werd door calomel en dermatol, voert tot verslechtering der beriberi: de oedemen namen toe. Absoluut melkdieet brengt den omslag ten goede: de oedemen verdwijnen; en merkwaardig spoedig, met hetzelfde rijstdieet, nu ook de overige verschijnselen van beriberi.

Geval IV (behandeld met Pel). Tang Ngo Tie, man, 25 jr.

Opname 13-10-1917, ontslag 19-8-1918.

Diagnose: Febris typhoïdea.

Verloop: Patiënt is direct na het begin dezer infectieziekte opgenomen (galcultuur posit., Widal + 1 : 500); het koortsbeloop is gewoon; duur ongev. zes weken. Later (13-XI) komen er voetoedemen; 20-XI wordt rijst en vleeschextract toegestaan; 31-XI bevat de urine wat eiwit en cylinders, die 26-XII weer zijn verdwenen.

Reeds 4-XII is het hart naar l. en r. wat vergroot, en zijn de peesreflexen niet op te wekken.

7-XII Pat. is snel achteruit gegaan ofschoon de voeding toch voldoende B-vitamine bevatte; er zijn sterke oedemen. De man is uiterst lusteloos, spreekt niet, is zonder eenige belangstelling voor zijn omgeving, en eet slecht. *Drie dagen absoluut melkdieet;* dit voedsel moet hem in 't begin worden opgedrongen. Snel verbetert zich zijn toestand: de gedrukte stemming slaat om, de patiënt wordt levendig, de oedemen nemen sterk af. 't Lich.gew. daalde van 48 K.Gr. (7-XII) tot 42 K.Gr. (16-XII)! De sterke vermagering is nu duidelijk te zien. De ontlasting was gedurende de kuur wat dun, geschiedde 2 × daags.

25-XII *Tweede melkkuur;* de pat. was sinds 8 dagen verslechterd, toename der oedemen o.a. in 't gezicht; weer lusteloos en zwak. Evenals bij de eerste kuur, ook nu calomel toegediend, 3-2-1 × per dag 50 m.gr. Enorme diurese is het gevolg, de patiënt is ineens weer levenslustig en vroolijk; de oedemen verdwijnen nu geheel; lich.gew. 38 K.Gr.

3-I De *melkkuur* wordt weer *drie dagen* toegepast. Het dieet, daarna voorgeschreven, bevat éénmaal daags rijst; verder pap, aardappelen.

7-II De *vierde melkkuur;* van 38 K.Gr. valt het lichaamsgewicht nu af tot 36.5 K.Gr., uiterst sterke vermagering. Daarna ongestoorde vooruitgang. Het ontslag, wegens een kaakontsteking uitgesteld, volgt den 19-VIII-1918; de patiënt is geschikt voor licht werk, en weeg 49.5 K.Gr.

Samenvatting: Tijdens een typhoïed komen er symptomen van beriberi, o.a. oedemen. Dieet van rijst, rijk aan vitamine B, gaf toename der oedemen. Pas het melkdieet, met lage doses calomel, geeft veel verbetering. Nog drie malen in het verdere verloop moet een melkkuur voorgeschreven worden. De ernstige toestand van den zeer zwakken en vermagerden patiënt deed 't ergste vreezen. Door drie dagen melkdieet verandert alles ten gunste, zij 't ook dat de gewone kost lichte recidieven tevoorschijn roept. De snelle objectieve verandering gaat met opmerkelijke psychische verbetering gepaard.

G e v a l V Lo Nie Tsong, man, 55 jr. H. n° 505, K. n° 55.
Opname 3-II-1914, ontslag 18-8-1914.
Diagnose: enterogene beriberi.

Status bij opname: geen peesreflexen, lichte beenoedemen. Ontlasting

dun, 1 of 2 × per dag, faecesonderzoek op amoeben en bac. negatief. Pat. had al twee weken buikpijnen. Dieet: „cured rice".

10-II *Melkkuur* met eieren had weinig resultaat, het gewicht daalde slechts van 36 tot 35.5 K.Gr. Daarna voeding met rijst en vleeschextract.

21-II De beenoedemen nemen toe; gewicht 40.5 K.Gr. Injectie van 4 gr. orymalz (door STEPP uit zemelen bereid preparaat, rijk aan vit.-B).

24-27-II *Tweede melkkuur*, calomel achtereenvolgens 3 ×, 2 × en 1 × per dag 25 mgr.; eieren en orymalz. Het gewicht daalt van 39 tot 36 K.Gr. De ontlasting is na de kuur nog af en toe dun en slijmig; het dieet bestaat uit rijst, groentewater en orymalz.

25-II de tweede dag der melkkuur, is reeds vermindering der oedemen te zien.

6-III Nog oedemen en negat. reflexen. Op de plaats van de orymalz-injectie is een groot absces ontstaan, dat nu door insnijding geopend wordt.

17-III De oedemen zijn langzaamaan verdwenen. De gang is vrij goed; het opkomen na hurken nog zwak. De ontlasting is geregeld normaal. Dieet: rijst en carbon. calcic.

30-III Levertraan, tot het ontslag toe, voorgeschreven.

7-IV Geen labiele pols meer.

5-V De spierkracht is veel verbeterd.

Wegens de noodzakelijke nabehandeling der wond bleef pat. zoo lang in 't ziekenhuis.

Samenvatting: Beriberi gepaard gaande met lichte stoornissen van den darm. Op dieet, dat voldoende vitamine B bevat in den vorm o.a. van „cured" rijst, verslechtert toch den toestand. Pas de tweede melkkuur doet de oedemen sterk verminderen. De verdere genezing is traag.

Dit geval is niet zoo gemakkelijk te beoordeelen. De klinische indruk echter was, dat tijdens de tweede melkkuur de patiënt aanzienlijk vooruit ging.

G e v a l VI Lau A Peng, man 23 jr. H. n° 503, K. n° 53.
Opname 3-2-1914, ontslag 6-8-1914.
Diagnose: enterogene beriberi.

Anamnese: al vijf dagen pijnen in 't hoofd en in de beenen. Hart g.a., loop en gevoel normaal. Voetoedemen. De patiënt eet rijst. Urine geen albumen.

8-II Ol. chenopodii-kuur.

24-II Toename der oedemen, 2 × dgs. dunne ontlasting, het gewicht nam in de laatste drie dagen toe van 43 tot 44.750 K.Gr.

24-II *Melkkuur* van drie dagen, met eieren en calomel (3-2-1 × dgs. 25 mgr.). Zonder verbetering der ontlasting, verminderen de oedemen, zóó dat het gewicht van 44.750 tot 41 K.Gr. daalt.

9-III De diarrhoe is met papkost genezen. Thans weer rijstgebruik, later (13.3) met eieren en vleeschextract aangevuld. Nog oedemen.

20-III *Drie dagen melkkuur* brengt goede verbetering, het gewicht daalt van 46 tot 42 K.Gr.! Daarna verdwijnen de oedemen geheel; den 30en Maart is het gewicht 40 K.Gr., oedemen verdwenen.

14-IV De tweede Ol. chenopodii-kuur brengt weer verslechtering, het gewicht is 23-IV gestegen tot 51.250 K.Gr. door toename der oedemen, o.a. ascites. Aan het hart g.a., kniepeesreflexen ontbreken; spierkracht verminderd.

19-IV Orymalz gedurende tien dagen.

23-IV Oedemen zijn aantoonbaar aan de voeten, scrotum, onderbeenen; ook is er ascites. Diuretine tot 4-V.

6-V Eenige verbetering is te constateeren. Groenten voorgeschreven. Lichaamsgewicht 52 K.Gr.

11-V Ook subjectief veel verbeterd; de pat. is vroolijker geworden. De oedemen zijn afgenomen; gewicht 46 K.Gr.

6-VI Geen oedemen meer. Toename van het lichaamsgewicht door verbetering van den algemeenen toestand.

6-VIII Genezen ontslagen.

Samenvatting: De 24-II en 20-III toegepaste melkkuur heeft goed geholpen tegen de beriberi-oedemen. De toediening van ol. chenop. heeft beide keeren den patiënt geschaad. Later was het gebruik van diuretine en groenten van gunstigen invloed, de verdere genezing, zij het langzaam, schijnt er mede te zijn bereikt.

Het is twijfelachtig, of de orymalz vanaf 19-IV per os gegeven, veel invloed heeft gehad.

HOOFDSTUK VII

DE INVLOED VAN DE MELKKUUR BIJ BERIBERI

Achtereenvolgens dient besproken te worden de waarde van het toegepaste absolute melkdieet:

a. als bron van vitamines;
b. als geneesmiddel voor het geprikkelde darmslijmvlies;
c. als diureticum;
d. als middel om de bacterieflora van den darm te beinvloeden.

a. MELK ALS BRON VAN VITAMINES

O.a. op blz. 140 en volg. van het 38e Rapport van de *„Medical Research Council"* over *„Accessory Food Factors (Vitamins)"*, herdrukt in 1927, wordt de waarde van melk en haar bereidingen besproken. Goede voeding der koe voorop gesteld, bevat versche melk niet veel vitamine F (B). Volgens JANSEN (Meded. D.V.G. 1923, blz. 91) kan 40 % melkpoeder het tekort aan deze stof van 60 % geslepen (2 × 24 uur gewasschen) rijst aanvullen. Zilvervliesrijst moet echter méér dan 50 % van het dieet met dergelijke geslepen rijst uitmaken, om beriberi te voorkomen (l. c. 1923, blz. 38). Gerekend naar de droge stof is melk dus rijker aan F (B)-vitamine dan zilvervliesrijst. En wel zoo, dat één gewichtsdeel melkpoeder gelijk staat in dit opzicht met ruim 1½ gewichtsdeel toebereide zilvervliesrijst (op droge stof berekend).

In de melkkuur zooals SCHÜFFNER ze voorschreef, bedraagt de hoeveelheid melk 3 à 4 L., dus ongeveer 360 à 480 gr. melkpoeder. Deze hoeveelheid staat in gehalte aan F (B)-vitamine gelijk met minstens 540 à 720 gr. zilvervliesrijst, die gekookt is volgens de „koekoesan"-methode. In den regel vinden we van zijn, aan enterogene beriberi lijdende patiënten vermeld, dat de eetlust sterk verminderd was. We moeten veronderstellen, dat ze dus een portie van 500 gr. rijst niet tot zich namen. De overgang van rijst op melk beteekent dus voor hen een overgang naar voedsel, dat méér F (B) bevatte. Deze winst was des te grooter, naarmate de eetlust tevoren sterker afgenomen was. Want de melk werd, daarop werd sterke dwang uitgeoefend, in de voorgeschreven hoeveelheden geheel verbruikt.

Wat nu verder de waarde van koemelk als beriberi-werend middel aangaat, leert de kliniek ons, dat de beriberi der fleschkinderen pas na de zesde levensmaand wordt waargenomen. De dan toegediende bijvoeding kan, bij ongeschikte keuze, arm aan het F (B)-vitamine zijn. Meel en pisang, en sommige Indische groenten verhoogen wel de caloriënwaarde, en doen dus de behoefte aan F (B) stijgen, maar bevatten zelve een tekort, of in 't geheel niets, aan die stof (JANSEN, Meded. D.V.G. 1923, blz. 96, 97, 103). De aetiologie van deze ziekte is dus, in verband met haar optreden in het derde levenskwartaal van het fleschkind, in het licht der avitaminosistheorie verklaarbaar te achten.

Bovendien is het mogelijk, dat een tekort aan het C-vitamine, zooals in Europa bij Morbus Barlowi geconstateerd is, onder sommige omstandigheden ook een rol in deze aetiologie kan spelen. In het Leerboek van DE LANGEN en LICHTENSTEIN, bevatte de 1ste druk (1923) den naam der Morb. Barlowi als ondertitel bij het hoofdstuk „over beriberi der fleschkinderen"; in de tweede druk, verschenen in 1928, lieten de schrijvers deze ondertitel vervallen. Doch de therapie onderstelt een

tekort, zoowel van het B- als van het C-vitamine, als oorzaak der ziekteverschijnselen.

Wat nu in het algemeen het vitaminengehalte der melk aangaat; mits de koe goed gevoed wordt, bevat haar melk ruimschoots A en C, en eenig vitamine D.

De onderzoekingen van BECHDELL c.s. maken het zeer waarschijnlijk, dat een op B-vrij voedsel levende koe, haar behoefte aan die stof dekt door de werking van het, in haar voormaag vrijwel in reincultuur aanwezige *flavobacterium vitarumen*. Deze is het, die tot ruime synthese van het vitamine B in staat is. In hoeverre deze vorming voldoende is om ze ruimschoots in de melk te doen overgaan, ware nog nader te onderzoeken.

GOLDBERGER en TANNER, het optreden en de genezing van pellagra bestudeerend bij een stuporeuze vrouw, die meestal met de maagsonde moest gevoed worden, vonden dat ruim 1 L. (1.135 c.c. = 1 quart) (karne-)melk voldoende is om, ook indien de overige voedselbestanddeelen vrij van vitamine G (B) zijn, steeds de pellagra te voorkomen. Dit in de *Jl. of the Americ. Medic. Assoc.* beschreven geval (1922, Dl. 79 : 2132-2135 Case N° 3) toont bovendien aan, hoe toediening van F (B) in den vorm van „activated solid Seydell", 5 gr. per dag, gedurende het tijdvak van 11 April-16 Mei 1922, het uitbreken der pellagra (20 Mei '22) niet kon verhinderen! Het zal van belang zijn bij toediening van voedsel vrij van het vitamine B, de patiënten zelfs bij geregeld gebruik van dergelijke tabletten, bijv. die van het Geneesk. Lab. te Weltevreden, te controleeren op verschijnselen van G (B)-avitaminosis. Speciaal bij maiseters, omdat dat graan, zooals de klinische ervaring leert, en door de proeven o.a. van HUNT in het laboratorium bevestigd wordt, veel armer aan G (B) dan aan F (B) is.

Evenals GOLDBERGER c.s. het gehalte der melk aan G (B) hooger achten dan aan F (B), op grond van hun onderzoekingen in asylen enz., vonden HUNT en KRAUSS dit bevestigd in 1928

door proeven, in hun laboratorium zoowel op ratten als op kuikens verricht.

b. MELK ALS GENEESMIDDEL VOOR HET GEPRIKKELDE DARMSLIJMVLIES

De goede resultaten bij sommige darmziekten, en ook dikwijls op de darmsymptomen van spruw, door melkdieet verkregen, worden algemeen gemakkelijk te verklaren geacht. In het dieet van vele buikpatiënten nam de melk een voorname plaats in. Dit voedsel is, althans bij doelmatige toediening, grootendeels licht verteerbaar; het levert geen schadelijke ontledingsproducten, en kan zoo een tevoren geprikkeld darmslijmvlies tot rust, en beter uitoefenen der functies brengen. Het drinken dient langzaam, bij kleine hoeveelheden tegelijk te geschieden, om de vorming van groote massieve stolsels te vermijden.

GOIFFON verklaart de nu eens stoppende, dan weer diarrhoeverwekkende invloed der melk bij maagdarmlijden als volgt. De melk is een complex van chemische stoffen. Het hooge *calcium*-gehalte, nl. ongeveer 1,7 gr. CaO per L., kan de eventueele diarrhoe tegengaan; zoowel door haar werking na resorptie op den N. vagus; als door de neutraliseering van vetzuren, na haar uitscheiding in den dikken darm. Een werking die men zoo noodig versterkt door de melk met kalkwater te mengen, of afgeroomd toe te dienen.

De *lactose*, in koemelk met 50 gr. per L. vertegenwoordigd, kan vooral bij volwassenen (afname van lactase) de vertering storen. Indien nl. de maagsecretie verminderd is, passeert de wei te snel de pylorus, en bereikt ze, nog met een deel van de ongesplitste dus niet geresorbeerde lactose, het coecum. In den dikken darm wordt het een prooi der bacterieele gisting, en voert zoo, o.a. door vorming van melkzuur, tot prikkeling van den darmwand, en diarrhoe. Door de snelle passage van teveel vloeistof, een „chasse aqueuse dans la grêle", komt het

bovendien reflectorisch vanuit den dunnen darm, tot een prikkeling van een reeds ziek colon, de „reflex colique" van MATHIEU. Men kan dit voorkomen, door de melk tot op ongeveer de helft van het volume in te dampen; dan wel als yoghurt, waarin de lactose wat verminderd is, toe te dienen.

Caseine en het *botervet* zijn goed verteerbaar, indien hun stolsel zich in de maag kan vormen door aanwezigheid van voldoende lebferment; pas langzaam met de voortschrijdende vertering van het stremsel, passeert het dan de pylorus. Is er te weinig stremming, en wordt er bovendien te snel gedronken, dan passeeren ze met de wei, grootendeels onveranderd, de pylorus, en bereiken zóó het coecum. Aldaar treden dan gisting en rotting sterk op, het komt tot diarrhoe. De dan geconstateerde „lienterie lactée" is in sterke tegenstelling met de normale vertering der melk, die voor caseine ongeveer 100 %, en voor botervet weinig minder, bedraagt. Deze stoornis kan door afroomen tegengegaan worden; evenzoo door extra calcium, ter verzeeping in den dikken darm van de eventueel nog aldaar aanwezige vetten.

We zien dus, dat het absolute melkdieet een therapeutisch middel is, óók bij diarrhoeën, dat een zorgvuldige reguleering vereischt, en voor bestaande maagdarm-stoornissen pasklaar gemaakt moet worden. Maar zoo toegepast, kan ze dan ook zeer goed werken.

c. MELK ALS DIURETICUM

De *Karell*-kuur wordt gebruikt, om de door hartlijden ontstane oedemen te verdrijven. Men geeft dan (zie KRAUS & BRUGSCH XI, 2 blz. 298) gedurende drie tot zes dagen de melk, in porties van 150 à 200 c.c. verdeeld, in hoeveelheden die de 800 gr. per dag niet te boven gaan. Daar alle andere vloeistoffen verboden zijn, berust haar gunstige uitwerking, nl. de optredende sterke diurese, vooral op de vloeistof-beperking en keukenzout armoede. Vermoedelijk is aan de melk ook een diuretisch

vermogen toe te schrijven. De *Karell*-kuur tracht men te versterken in haar effect, door ervóór en erna digitalis toe te dienen. Het laat zich indenken, dat de resorptie van dat medicijn, na de afname der inwendige oedemen door de melkkuur, is verbeterd.

SCHÜFFNER gaf zijn patiënten veel grootere hoeveelheden melk, 3 à 4 L. Een dergelijke vloeistof-toediening werkt dus anders dan de *Karell*-kuur; zij kan als doorspoelingskuur van het lichaam en voor de nieren haar waarde hebben.

d. MELK EN BACTERIEFLORA VAN DEN DARM

Gaan we na de massa, het gewicht der bacteriën in de faeces, dan vinden we dat STRASBURGER met zijn methode (SCHMIDT-v. NOORDEN, blz. 32 en 150) bij personen met gemengde voeding, 8 gr. bacteriën in de faeces kon aantoonen. Na ± 3 dagen proefdieet volgens SCHMIDT, vindt men 4,5 à 5,3 gr. bacteriën per dag. Bij sommige diarrhoeën kan dit stijgen tot 14, soms 20 gr. per dag; de bacteriën der darmflora konden zich in het exsudaat van het slijmvlies sterk vermeerderen. Door de sterke indroging in den dikken darm bij stasis, laat het zich verklaren, dat bij chronische obstipatie het bacteriegewicht der faeces verlaagd is. Calomel geeft, vooral in hoogere doses die laxeerend werken, een verhooging van dat gewicht.

Slechts $^1/_5$ à $^1/_{10}$ der faecaalbacteriën laten zich goed kleuren; de overigen zijn òf reeds afgestorven, òf van zeer verminderde levensvatbaarheid. De faeces vormen het eindproduct der vertering, o.a. gemengd met de secreten van darm, pancreas, lever. Over de bacterieflora in jejunum en ileum kan het faecesonderzoek ons niet nauwkeurig inlichten.

Door melkdieet vermindert 't aantal bacteriën in de faeces vaak tot op de helft (l. c. blz. 98), tenminste indien de splitsing en resorptie van lactose behoorlijk verloopt. Na kleuring blijkt, dat de meeste mikro-organismen Gram-negatief zijn, o.a. bact. coli en lactis aërogenes; bovendien zijn er de Gram-

positieve bac. subtilis en boterzuurbacillen, en enkele enterococcen. Vele bacteriën zijn slecht kleurbaar, wat als teeken van degeneratie of dood wordt beschouwd.

Het melkdieet kan dus de bacterieflora, zooals ze in de faeces zich vertoont, zoowel quantitatief als qualitatief veranderen. Dit betreft voornamelijk de flora van den dikken darm. Voor de dunne darm-flora bestaan echter, voor zoover wij zien, geen geheel bruikbare gegevens over hare wijziging. Deze is echter voor ons juist van groot belang. De resorptie der voedingsmiddelen, dus hoogstwaarschijnlijk ook der vitamines, vindt voornamelijk, 80 à 90 %, in den dunnen darm plaats (Nolen en de Graaf). En een eventueele binding of vernietiging van de vitamines door deze dunne darm-bacteriën zou groote beteekenis hebben. Ons ontbreken positieve gegevens hieromtrent. Vermoedelijk echter, gezien de bacteriearmoede in de hoogere deelen van den dunnen darm, en de snelle voedselpassage, behoeven we deze factoren niet hoog aan te slaan; de gunstige werking van het melkdieet op enterogene beriberi behoeven we dus niet in hoofdzaak aan de wijziging der dunne darm-flora toe te schrijven. Wordt het colon door een of andere ziekte-oorzaak geprikkeld, dan volgt in den regel op de colitis, reflectorisch, ook een prikkeling van den dunnen darm; wat voor onze beschouwingen niet zonder waarde is.

HOOFDSTUK VIII

CONCLUSIES OVER DE AETIOLOGIE EN THERAPIE DER ENTEROGENE BERIBERI RESP. PELLAGRA

De opvatting van SCHÜFFNER is in de literatuur als volgt omschreven:

(Münch. Mediz. W. Bnd. 60 : 642 en v., 25 März 1913)

„Trotz eines genügenden Vorrates an Schutzkörper in der Nahrung kann ein Organismus doch verarmen, wenn der Stoff im Magendarmkanal nicht resorbiert wird, sei es infolge vorzeitiger Zersetzung, oder durch raüberischen Abbau besonderer Darmbakterien (SCHAUMANN)". Deze uitzonderingsgevallen van „bakterielle beriberi" hebben, ‚eine Bedeutung über ihren Träger hinausgehend . . . nicht".

Op het 4e congres der F.E.A.T.M., 1921, Vol. 1, blz. 322—323 verklaart SCHÜFFNER in de discussie:

„Hier kann ich nichts anders annehmen, als dasz entweder an der Resorbtion etwas hapert, oder dasz unter dem Bakteriengemisch im Darm Sorten sind, welche die Vitamine herausgreifen und dem Körper entziehen. Der letzteren Meinung neige ich darum zu, weil bei solchen Fällen durch eine radikale Veränderung der Darmflora — durch eine dreitägige absolute Milchdiät — ein totaler Umschwung und eine vollkommene Heilung erzielt werden kann".

Op het congres, dat van 12—14 Sept. 1928 te Amsterdam werd gehouden door de „Gesellschaft für Verdauungs- und

Stoffwechselkrankheiten" vinden we van SCHÜFFNER en SNIJDERS in hun referaat „Vorwiegend in den Tropen vorkommende Darm- und Blutkrankheiten" (blz. 135—145) eenige opmerkingen. Zij achten de geheel veranderde darmflora bij spruw in staat een „Gärungsdyspepsie" te onderhouden, dat tevens de vitamine-toevoer uit het voedsel naar het bloed stoort. Over deze „edelstoffen" verklaren ze (blz. 143):

„Was davon im Darm enthalten ist, muss den Bedarf des Körpers aber auch den der Mikro-organismen des Darmes decken. Normalerweise ist da ein Gleichgewicht vorhanden, bei Störung der Symbiose wird es begreiflich, dass sich der „Verteilungskoeffizient", wenn wir ihn so nennen dürfen, in einer für den Körper ungünstigen Weise verschiebt". Daaraan knoopen zij een mogelijke verklaring vast van het succes der melkkuur bij de „enterogene beriberi", namelijk „durch eine totale Umwandlung der Darmflora".

Overzien we de in de voorafgaande hoofdstukken besproken literatuur, dan blijkt dat over bijzondere darmbacteriën, tenminste voor zoover ze buitengewoon veel B-vitamine kunnen fixeeren of vernietigen, nog niets met zekerheid bekend is. Men kan echter wel aannemen, dat een slechter vertering van vitamine-houdende voedingsmiddelen, tevens geringer opname van dat vitamine ten gevolge heeft. De bacteriën der darmflora, zonder coprophagie van te geringe massa om voor een eventueele synthese van belang te zijn, kunnen wel door een snelle vermeerdering eenig verlies van die stof veroorzaken. Dit geringe verbruik wordt verhoogd indien bij darmstoornissen, bijv. diarrhoe, de massa der faecesbacteriën verhoogd wordt. Daar de passage van het voedsel en van de darmflora in die gevallen versneld is, verhoogt dit het geringe nadeelige effect.

Behalve in geval VI ging de beriberi, eventueel verwikkeld met pellagraverschijnselen, gepaard met darmstoornissen zooals diarrhoe; of met ziekten die den darm aantasten, zooals

dysenterie en typhoied. Geen enkele maal vinden we obstipatie in de anamnese genoteerd.

Opvallend is niet zoozeer het uitblijven van de genezing, doch nog meer het *verergeren* der beriberi. Men zag de oedemen toenemen, de eetlust verminderde, er was groote lusteloosheid waar te nemen. Kortom, een beloop der ziekte, dat sommige patiënten (gevallen II, III en IV) tot op den rand van het graf scheen te brengen. En dit alles bij gebruik van rijst, die toch ruim voldoende B-vitamine bevatte!

De toegepaste melkkuur bracht in den regel den zieken darm tot rust, waardoor het resorptievermogen stijgen zal. De omslag ten goede, die deze kuur had op de psychische verschijnselen en het subjectieve gevoel van de patiënten, is te opvallend om niet aan het gebruik van de melk te mogen worden toegeschreven; hetzelfde geldt trouwens ook voor de snel inzettende sterke diurese. De melk voerde den patiënten méér B-vitamine toe; wat in sterker mate voor G (B), de pellagra-factor, dan voor F (B), de beriberi-werende stof, geldt. Dit nut wordt verhoogd door de verbetering der darmverschijnselen; waarbij het darmslijmvlies in beter conditie kon komen, en dus de resorptiekansen van de beide vitamines verhoogd werden.

Het is niet te schatten, in hoeverre de door melk en calomel bereikte qualitatieve en quantitatieve verandering van de darmflora, in deze gevallen tot de genezing bijdroeg. Nader experimenteel onderzoek hierover is nog noodig. Ze is echter waarschijnlijk niet zoo groot, daar een kuur van drie dagen de bacterieflora niet steeds belangrijk kan wijzigen; althans niet blijvend. Evenmin mogen we ze geheel wegcijferen, want een terugkeer tot de rijstvoeding brengt soms (geval I) een lichte achteruitgang teweeg, en voert in geval IV en VI tot een recidief, te omschrijven als een terugkeer tot de vroeger bestaande ongunstige „verdeelingscoëfficient" of resorptievermindering.

Van bijzonder belang zijn de door BENDER en TURNER beschreven gevallen van pellagra. Is deze G (B)-avitaminose eenmaal uitgebroken, dan gaat ze meestal gepaard met diarrhoe. In de vergevorderde vaak doodelijk verloopende gevallen, met ernstige dermatitis, verergeren de darmverschijnselen, en wordt de ontlasting dysenterisch van karakter. In dergelijke gevallen treden koortsen op, de „typhus pellagrosus"; hetzelfde constateerde GOLDBERGER (4) ook bij zijn proeven op prairiehonden. De dan pas ingestelde therapie, nl. toedienen van gist dat zeer rijk is aan G (B)-vitamine, kan de genezing niet meer tot stand brengen: de patiënt resp. prairiehond, gaat dood aan pellagra. Iets dergelijks constateerde TURNER bij zijn gevallen van organische maag- of darmafwijkingen, gecompliceerd met pellagra.

We moeten naar een meer werkzame therapie zoeken ook voor die vergevorderde gevallen. Blijkt deze afdoende, zoo zijn, mits we van de aetiologie der avitaminose uitgaan, daardoor tevens de toxinen als oorzaak van deze ziekte uitgesloten.

Twee wegen staan ons daarvoor open.

De eene weg, verbetering der resorptie en wellicht ook der bacterieflora van den darm, koos SCHÜFFNER. De door hem toegepaste kortdurende *melkkuur* voerde tot genezing der enterogene beriberi. Deze kuur dient ook voor vergevorderde pellagra aanbevolen te worden. Men kan thans bovendien, nu de laboratorium-arbeid ons de betrokken vitamines in geconcentreerden en goed resorbeerbaren vorm levert, de kansen op genezing verhoogen, door dergelijke preparaten tijdens het absolute melkdieet eraan toe te voegen. Zoo bijvoorbeeld 30 gr. droge gist per dag, dan wel marmite, of het Amerikaansche Harris Yeast, een uit gist door concentratie bereid preparaat. De autoclaafgist is alléén tegen pellagra, de „activated solid" nl. met vollers aarde uit rijstzemelen-extract bereide stof, vrijwel alleen tegen de beriberi werkzaam.

De andere, en allicht betere weg, die juist bij de enterogene

B-avitaminosen de moeilijkheid van resorptie in het maag-darmkanaal geheel omgaat, is de *par-enterale* toediening van het vitamine-complex. Daarvoor is het vereischt, dat het laboratorium de preparaten rijk aan het F (B)- en (of) het G (B)-vitamine bereidt, zonder schadelijke bijmengselen, en geschikt voor subcutane, eventueel zelfs intraveneuze toediening. De tijd zal leeren, in hoeverre de bij enterogene gevallen reeds opgetreden avitaminotische stoornissen, van korter of langer duur, nog door deze toediening tot genezing zijn te brengen. Gezien de reversibiliteit van vele dergelijke gevallen van beriberi, vooral bij proefdieren, behoeven we ook voor de pellagra niet te pessimistisch te zijn; al is de genezing daarvan in den regel nogal traag. Juist omdat de darmstoornissen daarbij zoo uitermate veelvuldig voorkomen, is van de parenterale toediening van het G (B)-vitamine wel succes te verwachten.

Voor een zuiver inzicht in den invloed, die de darminhoud op de vitamine-B-resorptie kan uitoefenen, ware het gewenscht een nader onderzoek in te stellen. Bij gezonden en bij lijders aan beriberi of pellagra, dient dit te omvatten een bepaling van vitamine-gehalte der spijsbrij in duodenum, ileum en coecum; benevens een contrôle op de bacterieflora van die deelen, en hun invloed op het vitamine. Ook het nagaan van het gehalte aan die stof in de faeces van bovengenoemde groepen kon een dergelijk onderzoek completeeren; nog afgezien van de afscheiding van darmsappen bij deze ziekten.

LITERATUURLIJST

Arnold (Lloydd) Klin. Wochenschr. 1927, **6** : 607—609
Amer. Jl. Publ. Health 1927, **17** : 918—921
Jl. of Hygiëne 1929, **29** : 82—116
Ashford (Bayley K.) Intern. Conf. on Health Probl. in Trop. America (United Fruit Comp) 1924, blz. 686—708
Amer. Jl. Trop. Med. 1928, **8** : 507—538

Bechdell c.s. Jl. Biol. Chem. 1928, **80** : 231—238
Bender Jl. Amer. Med. Ass. 1925, **84** : 1250 en v.
Bernard, (P. Noël) Congresverslag F. E. A. T. M. 1923 : 193—204
Bull. Path. Exot. 1922, **15** : 577—587
id 1924, **17** : 153—163 (et J. Guillerm)
id 1924, **17** : 382—397 (id.)
id 1925, **18** : 65—76
Bray, Transact. Roy. Soc. Trop. M. and Hyg. 1929, **22** : 11—42
Burnett and *Howe*, Jl. Am. Med. Ass. 1927, **88** : 1705—1709.
Bijlmer, Gen. T. voor N.-I. 1924, **64** : 657—669.

Castellani and *Chalmers*, Manual of Tropical Medicine London, Baillière, Tindall and Cox Third ed. 1919.
Chick and *Hume*, Transact. Roy. Soc. Trop. M. and Hyg. 1916/17,**10** : 142—186
Chick and *Roscoe*, Bioch. Jl. 1927, **21** : 698—711
Cooper, Jl. of Hyg. 1914, **14** : 12—22

Damon, Jl. Biol. Chem. 1923, **56** : 895—902
Davidson, The Lancet 1927, **218** : 961—962
Dennig, Münch. M. W. 1929, **76** : 633
Derks, Th. J. G., Diss. Utrecht 1917 Polyneuritis gallinarum en beriberi

Elders, C. Ned. Tijdschr. v. Gen.
1919, **63**—II : 1683—1690 Indische Spruw
1920, **64**—II : 2189—2196 Ind. spruw een deficientieziekte
1927, **71**—II : 341—350 Spruwdieet bij anaemieën
1927, **71**—II : 1939—1944 Over de snelheid van bloedvorming bij zware anaemien met verschillende dieeten
Engel en *Olin*, Klin. Wochenschr. 1929, **8** : 552—553

Eykman, C.
1. en *v. Hoogenhuyze,* Gen. T. v. Ned.-Indië 1916, **56** : 257—294 De invloed van voeding en voedselonthouding op het ontstaan van polyneuritis gallinarum
2. Gen. T. v. Ned.-Indië 1920, **60** : 489—493 Zilvervliesrijst of aan vitaminen rijke bijvoeding
3. *v. Hoogenhuyze* en *Derks,* Jl. Biol. Chemistry 1922, 50:311—314
4. Gen . T. v. N.-Indië 1927, **67** : 427—443 Proeven met het antiberiberi-vitamine van Jansen en Donath
5. Ned. T. voor Geneesk. 1927, **71**—II : 335—341 (gelijkluidende publicatie)
6. Ned. T. v. Geneesk. 1928, **72**—II : 5571—5578 Over de voorgeschiedenis der Vitaminenleer

Faber en *Nijfeldt,* Ie Ergänzungsband 1928, blz. 273 en v., van *Kraus* u. *Brugsch.* Spez. Pathol. und Ther. inn. Krankheiten (Urban u. Schwarzenberg, Berlin—Wien 1923)

Fischer, H., Het gehalte aan suiker van het bloed bij experimenteele beriberi der vogels. Diss. Amsterdam 1925

Fridericia, c.s. Jl. of Hygiëne 1927, **27** : 70—102

Funk, Casimir, Die Vitamine, 3e dr. 1924 (J. F. Bergmann, München)

Goiffon, Paris Medical 1924, **51** : 326—331

Goldberger (Joseph.)
1. and *Tanner,* Jl. Amer. Medic. Assoc. 1922, **79** : 2132—2135. (Case no. 3)
2. id. id. Publ. Health Rep. U. S. A. 1924, **39** : 87—101 Diet in the treatment and prevention of Pellagra
3. id. id. idem, 1925, **40** : 54 —80 A Study of the Pellagra-Preventive action of Dried Beans, Casein, Dried Milk, and Brewers Yeast, with A Consideration of the Essential Preventive Factors Involved.
4. id. id. and *Wheeler.* id. 1925, **40** : 927—928 Yeast in the Treatment of Pellagra and Black Tongue
5. *Wheeler, Lilly, Rogers.* idem 1926, **41** : 297—318 A Further Study of Butter, Fresh Beaf and Yeast, as P.P., with consideration of the Relation of Factor P. P. of Pellagra (and Black Tongue of Dogs) to Vitamin B.
6. and *Lilly* id. 1926, **41** : 1025—1029 A Note on an experimental Pellagralike Condition in the Albino Rat.
7. and *Wheeler* id. 1927, **42** : 1299—1305 Pellagra Preventing action of Tomatoes, Carrots and Rutabaga Turnips
8. id. id. id. 1927, **42** : 2193—2200 Pellagra, its Nature and Prevention (Overzicht)
9. and *Wheeler,* id. 1928, **43** : 172—217 Experimental Black Tongue of Dogs and its Relation to Pellagra
10. id. id., *Lilly* and *Rogers,* idem 1928, **43** : 657—694 A Further Study of experimental Black Tongue with special Reference to the Black Tongue Preventive in Yeast
11. and *Wheeler,* id. 1928, **43** : 1385—1454 Study of Black Tongue Preventive Foodstufs and its Identity with Pellagra of Man.

Grijns, Fortschr. d. Naturwisschensch. Forschung, Neue Folge Heft 1 Beiträge zur Geschichte der Erkennung der Beri-Beri als Avitaminose (Urban u. Schwarzenberg, Berlin—Wien) 1927
Hartmann, Klin. Wochenschr. 1929, **8** : 1359—1366
Hartwell, Gladys Annie, Biochem Jl. 1925, **19** : 1075—1081
Heeres, Geneesk. Bladen R. 26, 1928 No. 11, blz. 403—432
Ned. T. v. Geneesk. 1928, **72**—I : 2372—2374
Hehir, Ind. Jl. Med. Research, 1920 Spec. Ind. Sc. Congress Number blz 44—59 Beriberi
blz. 79—82 Scurvy
Heincke, Deutsche Med. W. 1926, **52**—I : 662—663
Heller et al., Jl. Biol. Chemistry 1925, **65** : 255—264
Hoseyo and *Kuroya*, F. E. A. T. M. 1925, blz. 735—736
Hunt, Jl. Biol. Chemistry 1928, **78** : 82—90
Hunt and *Kraus*, Jl. Biol. Chemistry 1928, **79** : 733—738

Jansen, B. C. P.,
1. Meded. D. V. G. 1920, **9** : 22—49 Over het vitaminegehalte van extracten van rijstzemelen, en over de methoden om dit te bepalen
2. id. 1923, **12** : 1—123 Over de behoefte van het dierlijk organisme aan anti-beriberi-vitamine, en over het gehalte van verschillende voedingsmiddelen aan dat vitamine.
3. (en *Donath*), id. 1924, **13** : 26—47 Over stofwisselingsproeven met ratten en over de verteerbaarheid der eiwitten van eenige voedingsmiddelen
4. id. 1925, **14** : 132—135 Onderzoekingen over de voeding, verricht in het Geneeskundig Laboratorium te Weltevreden.
5. (en *Donath*), id. 1927, **16** : 190—203 Over de isoleering van het anti-beriberi-vitamine
De isoleering is als voorloopige mededeeling opgenomen in het Gen. T. voor Ned.-Indië 1926, **66** : 573—571; en later volledig in 't zelfde tijdschrift, 1926, **66** : 810—827

Johnson and *Hooper*, Publ. Health. Rep. U. S. A. 1921, **36**—II : 2037—2043
Johnson, id. 1921, **36**—II : 2044—2057
Johannsen, Hecht Jl. Americ. Med. Assoc. 1929, **92** : 1728—1730

Kon and *Watchorn*, Jl. of Hygiene 1928, **27** : 321—341
Kuenen, W. A.
1. Ned. T. v. Geneesk. 1917, **61** : 2084—2093
2. Gen. T. v. Ned.-Indië 1921, **61** : 109—117
Kraus u. *Brugsch*, Spez. Pathol. u Therapie inn. Krankheiten Bnd. IX—2, 1923 (Urban u. Schwarzenberg, Berlin—Wien)

de Langen, C. D., Beriberi 1927 (G. Naef, 's-Gravenhage)
id. en *Lichtenstein*, Leerboek der Tropische Geneeskunde, 2e dr. 1928 (G. Kolff, Batavia)
van Leersum, Ned. T. voor Geneesk. 1928, **72**—II : 5905—5907
Lichtenstein, Gen. T. voor Ned.-Indië 1923, **63** : 646—662

Macy and *Outhouse*, Jl. Biol. Chemistry 1927, **73** : 189—201
Mackie and *Chitre*, Yeasts and Sprue, Memoir No. 11, Ind. Jl. Med. Research, March 1928
Mackie and *Chitre*. Ind. Jl. Med. Res. 1928, **15** : 49—94 Animal Experiments and Sprue (49—76)
The Association of Bowel Disaese with Vitamin C. Deficiency (77—94)
Mackie and *Fairley*, Ind. Jl. Med. Res. 1928, **16** : 798—811 The morbid anatomy of Sprue
Mackie, Goré and *Wadia*, Ind. Jl. Med. Res. 1928, 16 : 95—108 The Bacteriology of Sprue
Manson-Bahr, Jl. of Trop. Medic. and Hygiene, 1929, **32** : 118—119

Mc. Carrison, Robert,
1. Studies in Deficiency Disaeses, London 1921 (Oxford Medical Publications)
2. Jl. Amer. Med. Assoc. 1922, **78** : 1—8 Faulty Food in Relation to Gastro-Intestinal Disorder
3. Ind. Jl. Medic. Res. 1926/27, **14** : 631—639 The Nutritive Value of Wheat, Paddy and certain other Food-grains
4. id. 1926/'27, **14** : 649—654 A. Good Diet and a Bad One: An experimental Contrast.
5. id. 1928, **15** : 915—920 The influence of Irrigation on the Nutritive Value of Rice
6. id. Memoir 10, Ind. Jl. Med. Res, March 192 8 Beriberi Columbarum (Conclusies blz. 57 en v.)
7. British Med. Journal. 1924—I : 414—420 Rice in Relation to Beriberi

Mc. Collum, and *Nina Simmonds*, The newer Knowledge of Nutrition, 3e dr. 1925 (The Macmillan Cy, New York)
Medical Research Council, 38th Report, Accessory Food Factors (Vitamins), 2e dr. 1927 (H. M. Stat. Office, London)
Marmite, Official History of the war, Vol. II: 83—86 (Medical Services, Hygiene of the War)
Matsamura, et al. Jl. Amer. Med. Assoc. 1929, **92** : 1325—1327
Mitchell, Jl. Biol. Chemistry 1919, **40** : 399—413

Naessens, Geneesk. Bladen 27e Reeks, 1929 No. III Zuigelingen-Beriberi
Nelson, Jl. Biol. Chemistry 1928, **76** : 77—81
Nolen, Ned. T. v. Geneesk. 1918, **62**—II : 1515—1526
Nolen en *de Graaf*, Ned. Maandschr. v. Gen. 1921, **10** : 113—134
Nuzum, Jl. Am. Medic. Ass. 1925, **85** : 1861—1862

Ottow, Gen. T. v. Ned.-Indië 1915, **55** : 75—131 Keuring, bewaring en behandeling van zilvervliesrijst (Bras pitjak koelit)

Plimmer, Violet G., and *Plimmer*, R. H. A. Vitamins and the Choice of Food, 1922 (Longmans, Green and Co. London)

Plimmer, R. H. A., *Rosedale* and *Raymond*. Biochem. Jl. 1927, **21**—II : 913—939

Reader, Vera, and *Drummond*, Biochem. Jl. 1926, **20**—II : 1256—1263
Roscoe, Margaret H. Jl. of Hygiene 1927, **27** : 103—107
Rosario(del) and *Lopez*, F. E. A. T. M. 1921 Vol. 1 blz. 211—223
Rowlands and *Browning* Lancet 1928, **214**—I—180

Salmon, Jl. Biol. Chemistry 1925, **65** : 457—462
Schaumann, Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1910, Bnd. **14** Beih. 8 (conclusies blz. 356; Hirota over zuigelingen-beriberi blz. 347)
v. d. Scheer, Ned. T. v. Geneesk. 1924, **68**—II : 1468—1486
Scheunert u. *Lindner*, Krankheitsforschung Bnd. IV Heft V
Schmidt en *von Noorden*, Klinik der Darmkrankheiten 2e druk 1921 (J. F. Bergmann, Wiesbaden)
Schüffner, W. A. P.
1. Münch. Mediz. Wo. 1913, **60** : 642 en v.
2. F. E. A. T. M. 1921, blz. 322—323 (discussie)
3. Gen. T. v. Ned.-Indië 1920, **60** : 779—788

Schüffner en *Kuenen*,
1. Arch. f. Schiffs- u. Tropenh. 1912, Bnd. 16 Beiheft 7 blz. 571—600 Über den Einflusz der Behandlung des Reises auf die Beriberi und die daraus entstehenden Fehlerquellen bei der Beobachtung. (Conclusies op blz. 599—600)
2. id. 1912 Bnd. **16** : 277—304 Die gesundheitlichen Verhältnisse der Arbeiter der Senembah-Maatschappij
(Pellagra, blz. 293 en v.)
(Enterogene beriberi blz. 298 en v.)

Schüffner en *Snijders*, Verhandl. d. Gesellsch. f. Verdauungs- und Stoffw.-Krankheiten 1928, blz. 135—145 Vorwiegend in den Tropen vorkommende Darm- and Blutkrankheiten
Shimazono, Säuglings-Beriberi in *Stepp* u. *György*, „Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände", blz. 668—671 (Julius Springer, Berlin) 1927
Smith, L. W., Jl. Am. Med. Ass. 1924, **83** : 1549
Smith and *Hendrick*, Publ. Health Rep. U. S. A. 1926, **41**—I : 201—207
Steenbock, c.s. Jl. Biol. Chemistry 1923, **55** : 399—410
Sunderlin, Werkman, Jl. of Bacteriol. 1928, **16** : 17—33
Sure, Stuart, Jl. Biol. Chem. 1928, **76** : 673—685 en v.
Suzuki (Tadashi), Orient. Jl. Disaeses of Infants 1926, **1** : 51—72
id. 1927, **2** : 113—117 (Refer. in Trop. Dis. Bull. 1927, **24** : 606)

Taylor, de Martin, Thant, Ind. Jl. Med. Res., Memoir 8 (March 1928) Preliminary inquiry into Beriberi in Burma (Conclusies blz. 44—45)
Taylor, Thant, Ind. Jl. Med. Res. 1929, **16** : 746—765
Teding van Berkhout, Meded. D. V. G. 1926, **15** : 505—519
Mikro-biologisch onderzoek naar den graad van afwerking van rijst
Thaysen (Hess). Kl. Wochenschr. 1926, **4** : 2168
Verhandl. D. Kongress f. inn. Mediz. 1928 (XL Kongr. Wiesbaden) blz. 238—245

Verhandl. Gesellsch. f. Verdauungs- und Stoffw. Krankh. VIIIe Tagung Amsterdam, 1928 blz. 151—154
Turner, Amer. Jl. Trop. Med. 1929, 9 : 129—139

Vedder, Ziekte van Addison-Biermer Diss. Amsterdam 1929

van der Walle, Vitaminen in de Urine. Diss. Utrecht 1922
Willcox, The Lancet 1916, blz. 553—557
Williams, Waterman, Jl. Biol. Chem. 1928, 78 : 311—322
id. id., *Guerin,* Jl. Biol. Chem. 1929, 83 : 321—330

Historisch: zie *Grijns; Eykman* (6).
Hulshof Poll, Ned. T. v. Gen. 1923,—II : 1294
v. d. Walle, Ned. T. v. Gen. 1924—II : 1487—1498

STELLINGEN

I

In de aetiologie van de (overigens als ziektebeeld nog niet scherp afgegrensde) beriberi der borstkinderen, neemt de avitaminosis F (B) de voornaamste plaats in, en is het voorhanden-zijn van toxinen in het zog uit te sluiten.

II

Voor de behandeling van pellagra, met ernstig maagdarmlijden gepaard gaand, is de parenterale toediening van het G (B)-vitamine aangewezen. De vervaardiging van daarvoor geschikte preparaten dient ter hand genomen te worden.

III

In gist is de aanwezigheid van meerdere vitaminen, boven de reeds bekende, voor den groei van belang zijnd, aan te nemen.

IV

Ten onrechte wordt vaak in Indië het ziektebeeld, gekenmerkt door optreden van korrels in de conjunctivae, steeds als trachoma opgevat. Een deel der gevallen behoort tot de granulosis conjunctivae, die bij kinderen een goede prognose heeft.

V

Indien de peri-arterieele symphatectomie (LERICHE) is aangewezen bij chronische beenzweren, is het nuttiger, in eerste instantie de zenuwdoorsnijding volgens BRUMMELKAMP te verrichten.

VI

De post-vaccinale encephalitis trachte men te ontgaan, door zuigelingen van drie tot zes maanden oud, in te enten met een streep van 1 c.M., en dergelijke enting in het latere leven eenige malen te herhalen.

VII

Alastrim en pokken zijn na verwante doch onderscheiden ziekten.

VIII

Versnelde uitzakking van bloed (B.S.R.) is voor de beoordeeling van een tuberculosepatiënt van geringe waarde.

IX

Naast het onderzoek op Java, is voor het opsporen van raseigenschappen van den Javaan, de waarneming van in Europa als Europeanen levende Javanen van groote waarde te achten.

X

Voor de bestrijding van vele volksziekten in Indië is de medische propaganda een middel van hooge waarde. Zij geeft blijvender resultaten, dan de massaal toegepaste behandelingswijzen doorgevoerd met gebruik maken van officieuzen dwang.

XI

De behandelingswijze van bubonen door ulcus molle veroorzaakt, en tropische bubonen, met dmelcos resp. antigeen volgens de methode van FREY, is aanbevelenswaardig.

XII

Het volgens de KRAUSE-(Spray-)methode bereide melkpoeder is voor zuigelingenvoeding geschikter dan andere gecondenseerde of gedroogde melkpraeparaten, al is het ook noodig, hare samenstelling, o.a. gehalte aan vitaminen, te kennen.

XIII

Voor vroege diagnose der graviditeit is het aantoonen van menformon in de urine aanbevelenswaardig.

XIV

De theorie van TELLO-CAJAL, over het uitgroeien der ascylinders eener neuroblast, is méér waarschijnlijk dan de opvatting van BOEKE, die een intra-protoplasmatisch verloop aanneemt.

XV

Het onderwijs in medisch-ethische gedragsleer, wel eens samengevat als „medicina pastoralis", is voor aanstaande geneesheeren onmisbaar. Aan openbare universiteiten kan dit slechts geschieden, gedifferentieerd naar de religieus-ethische beginselen die de studenten aanhangen.